STUDIER

OVER

FRACTURHELINGEN

MED SÆRLIGT HENBLIK
PAA BETYDNINGEN AF KOSTENS
VITAMININDHOLD

AF

JOHN HERTZ

KØBENHAVN
LEVIN & MUNKSGAARD
EJNAR MUNKSGAARD
EGMONT H. PETERSENS KGL. HOF-BOGTRYKKERI
1935

STUDIER OVER FRACTURHELINGEN

MED SÆRLIGT HENBLIK PAA BETYDNINGEN AF KOSTENS VITAMININDHOLD

Forsvaret finder Sted Torsdag d. 9. Maj 1935 Kl. 2 i Universitetsannekset, Auditorium A, Studiestræde 6 o. G.

STUDIER

OVER

FRACTURHELINGEN

MED SÆRLIGT HENBLIK
PAA BETYDNINGEN AF KOSTENS
VITAMININDHOLD

AF

JOHN HERTZ

KØBENHAVN
LEVIN & MUNKSGAARD
EJNAR MUNKSGAARD
EGMONT H. PETERSENS KGL. HOF-BOGTRYKKERI
1935

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 7. Marts 1935.

Rich. Ege.
h. a. dec.

ὁποῖον γάρ τι τοῖς ἑνουμένοις ξύλοις ἐστὶν ἡ κόλλη, τοιοῦτον τοῖς συντριβομένοις ὀστοῖς ὁ πῶρος.

(Galenos)

Tilegnet

Mine Forældre

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

København, den 7. Marts 1935.

Rich. Ege.
h. a. dec.

ὁποῖον γάρ τι τοῖς ἑνουμένοις ξύλοις ἐστὶν ἡ κόλλη, τοιοῦτον τοῖς συντριβομένοις ὀστοῖς ὁ πῶρος.

(Galenos)

Tilegnet

Mine Forældre

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154811_0001

FORORD

DET foreliggende Arbejde skyldes i første Række Forsøg, der er udførte paa Universitetets hygiejniske Institut. Det havde ikke været muligt at gennemføre Undersøgelserne uden Hjælp og Støtte fra Forskere og Fagmænd, der beredvilligt har stillet deres specielle Sagkundskab til min Disposition. Først og fremmest takker jeg Professor Dr. med. L. S. Fridericia, Chefen for det hygiejniske Institut, for de udmærkede Arbejdsvilkaar og den Hjælp, jeg har modtaget under Udarbejdelsen, saavel som for den aldrig svigtende Interesse, hvormed han har fulgt mit Arbejde.

En Del af de histologiske Undersøgelser er udførte paa »Kgl. Karolinska Instituttet«s histologiske Afdeling, til hvis Chef Professor Dr. med. Gösta Häggqvist jeg staar i betydelig Gæld paa Grund af den storartede videnskabelige Gæstfrihed, jeg har mødt under mine Besøg i Stockholm.

En værdifuld Vejledning har jeg modtaget af afdøde Professor Dr. med. Fr. C. C. Hansen, hvem jeg mindes med stor Taknemmelighed, ligesom jeg skylder saavel den nuværende Chef for Universitetets normal-anatomiske Institut Professor Dr. med. H. M. Hou-Jensen som Prosector Dr. med. Jurisch Tak for mange fortræffelige Raad.

Blandt de, der yderligere har ydet mig Bistand ved mine Undersøgelser, skal jeg med Taknemmelighed nævne de ved det hygiejniske Institut ansatte Læger, Overlæge Dr. med. Skuli V. Gudjónsson, Dr. med. Svend Clemmesen og cand. med. Helge Lund. Endvidere Chefen for Rigshospitalets Røntgenklinik Docent Dr. med. P. Flemming Møller samt Tandlæge N. J. Moesgaard, der har optaget de fleste af Røntgenbillederne; og endelig takker jeg Laboratorieassistenten Frk. Signe Forsgren ved »Kgl. Karolinska Instituttet«s histologiske Afdeling og Laboratorieassistent Henrik Jensen ved Universitetets hygiejniske Institut.

Endvidere staar jeg i stor Taknemmelighedsgæld til Universitetsbibliotekets Embedsmænd, der altid beredvilligt har stillet sig til min Disposition og ikke har skyet nogen Anstrængelse for at fremskaffe vanskelig tilgængelig Litteratur.

København, Marts 1935. JOHN HERTZ

INDLEDNING

FRA de tidligste Beskrivelser af de Sygdomme, der, som man senere har erkendt, beror paa Vitaminmangel i Ernæringen, har man haft Øjet aabent for, at en stor Del af de sygelige Symptomer manifesterer sig i Organismens Knogler.

Den klassiske Beskriver af Rachitis, *Glisson,* giver saaledes i sit Værk en fortræffelig og udtømmende klinisk Redegørelse for de Knogledeformiteter, der følger med denne Sygdom, baade hvad angaar Rørknoglerne, Kranieknoglerne, Thorax og Columna. Sygdommen faar endog sit Navn, Rachitis, efter Forandringerne i Rygraden, hvis græske Navn er Rachis (ῥάχις).*) Selvom mangt og meget i Rachitens Ætiologi og Pathogenese endnu er uopklaret, er det dog hævet over enhver Tvivl, at Knoglelidelsen og Forstyrrelserne i Forbeningsprocessen i hvert Fald er en meget væsentlig Manifestation af Sygdommen.

Ogsaa Scorbut afficerer i meget høj Grad Organismens Knogler og Forbeningsprocessen, hvilket allerede blev paavist ved *Barlows* klassiske Beskrivelse af den infantile Scorbut, der derefter har baaret hans Navn; senere har *Schoedel & Nauwerck, Aschoff & Koch, Holst & Frølich, Höjer*[130], *Brouwer* og flere paavist det samme.

I de senere Aar har man desuden erkendt, at ogsaa Mangel paa A-Vitamin i Ernæringen (*Mac Collum og Medarbejdere*[275], *Hess, Mac Cann & Pappenheimer, Freudenthal*) paavirker Knoglerne og standser deres Vækst, ligesaavel som Mangelen paa B-Vitamin (*Mac Collum og Medarbejdere*[273], *Clemmesen*).

Endelig har man i de sidste Aar paavist, at Behandling med store, toxisk virkende, Doser af D-Vitamin ligeledes paavirker Knoglerne;

*) *Oscar Bloch* skriver dog i sit Værk Chirurgien i kliniske Forelæsninger (Bd. 3 b. Kbh. 1912, p. 413), at der hersker en Del Usikkerhed med Hensyn til Navnets Oprindelse, idet nogle hævder, at det intet har at gøre med det græske Ord for Hvirvelsøjle.

saadanne Iagttagelser er f. Eks. gjort af *Weinmann, Collazo og hans Medarbejdere*[54], *Schmidtmann, Leslie J. Harris*[105, 108] samt *Wilton*[308].

Da det saaledes maa betragtes som fastslaaet, at Vitaminindholdet i Kosten i større eller mindre Grad paavirker Knoglerne og Osteogenesen, ligger det nær at antage, at Knogleregenerationsprocessen og dermed Fracturhelingen ligeledes lader sig paavirke deraf. Dette er saa meget rimeligere at antage, som det i de senere Aar er fastslaaet, at Væv dyrket in vitro vokser stærkere i Plasma, der tilsættes A- eller B-Vitamin end i Plasma, der ikke indeholder disse Faktorer. (*Fischer.*)

Opgaven, der forsøges besvaret i det foreliggende Arbejde, er derfor: at undersøge, *hvorvidt Kostens Vitaminindhold har nogen Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb,* hvad enten det drejer sig om en Mangel paa et eller flere Vitaminer eller paa Tilførsel af Vitamin — og det bliver her D-Vitaminet, Talen er om — i toxiske Doser. For imidlertid at løse denne Opgave er det ganske nødvendigt først at skaffe sig Klarhed over Fracturhelingsprocessens Forløb hos normalt ernærede Dyr af samme Slags som de, hvormed Forsøgene udføres; det drejer sig om Marsvin og Rotter. Derfor beskrives Fracturhelingen hos de normalt ernærede Dyr først og derefter Forløbet af denne Proces hos de egentlige Forsøgsdyr; det bliver paa denne Maade muligt at sammenligne Processerne indbyrdes og derved klarlægge, om der findes nogen Indvirkning af Vitaminindholdet i Kosten og — i bekræftende Fald — hvilke specielle Komponenter i Fracturhelingens komplicerede Mekanisme, der paavirkes af de specielle Ernæringsfaktorer.

HISTORISK OVERSIGT

UNDERSØGELSER ANGAAENDE SCORBUT

DEN første Iagttagelse, der foreligger angaaende Vitaminsygdommenes Indflydelse paa Fracturhelingen, blev gjort paa *Lord Ansons* Expedition 1740—1744 af Expeditionens Kapellan *R. Walter*. Paa Rejsen rundt Cap Horn til Juan Fernandez led Søfolkene, der for en stor Del var Invalider rekruteret fra »The Chelsea Hospital«, af svær Scorbut. Kapellanen gjorde da den mærkværdige Iagttagelse, at saavel Fracturer som Ulcera eller Vulnera, der forlængst var helede, genopstod hos de af Scorbut lidende Sømænd; i et enkelt Tilfælde drejede det sig endog om en Læsion fra Slaget ved Boyne (1690), en Læsion, der var helet 50 Aar i Forvejen. Hvad specielt Fracturerne angaar anførte Walter: »Nay, what is still more astonishing, the callous of a broken bone, which had been compleately formed for a long time, was found to be hereby dissolved; and the fracture seemed as if it had never been consolidated«.*)

Fra samme Tidsrum foreligger flere Iagttagelser af lignende Art. Saaledes har *Mead* (1762) berettet om en Matros, der paadrog sig en Fractura claviculae; denne Fractur helede hurtigt paa normal Maade. 4 Maaneder senere led Matrosen paa en Sørejse svært af Scorbut; ved denne Lejlighed saas en Opblødning af Callus, hvorved Fracturen blev »disunited«. Godt $^1/_2$ Aar senere blev Matrosens Scorbut helbredet ved Behandling med friske Grøntsager, og nu helede Fracturen prompte.

Marrigues (1783) omtalte en scorbutisk Soldat, hos hvem en Fractur, der var helet mere end $^1/_2$ Aar, før Sygdommen indtraf, atter blev mobil paa Fracturstedet, idet Callus opløstes og blev blød. Soldaten

*) *Walter, Richard:* A Voyage round the World in the Years 1740—1744 by George Anson, Esq., now Lord Anson. 5. ed. Lond. 1749, p. 101.

blev behandlet lege artis, men Fracturen vilde ikke konsolideres for anden Gang, før Scorbuten var fuldstændig helbredt. *Marrigues* beretter endvidere, at en af hans Venner ved Arbejdet paa Hospitalet i Brest havde iagttaget, hvorledes Callus blev ødelagt af den scorbutiske Gift.

Den engelske Kirurg *Bell* (1788) omtalte, at Fracturer, der længe havde været helede, atter fracturerede spontant, naar Patienten fik en svær Scorbut: »Bones that have been fractured and long united having been frequently separated in advanced stages of real scurvey, the callous being either dissolved or rendered too soft for the purpose of retaining them together«.*)

Den fremragende danske Forsker *Callisen***) (1798) berettede, at han selv havde set, at Callus ved forlængst helede Fracturer atter kunde blødgøres, hvorved Fracturen genopstod; han tilføjede, at man næppe kunde tillægge den ydre Kulde nogen Kraft til at forøge Knoglernes Fragilitet.

Under en Belejring af Gibraltar, hvor Hæren blev svært hærget af Scorbut, skal man, ifølge *Hammick* (1830), ligeledes have iagttaget talrige Tilfælde af spontan Refractur af forlængst helede Fracturer, naar Patienterne led af denne Sygdom. Denne Forfatter har tillige observeret særdeles mange Tilfælde angaaende Matroser, hvor det ikke var muligt at faa Fracturer til at hele »whilst the patient was labouring under any scorbutic diathesis«.***)

Den engelske Kliniker *Sir Astley Cooper*[56] (1836) gjorde i sine Forelæsninger opmærksom paa *Walters* Iagttagelse, som han tillagde megen Betydning.

Budd (1840) og *Moore* (1859) har begge omtalt en Iagttagelse fra »Dreadnought Hospital«, hvor en Matros med en Costafractur, som han havde paadraget sig i China, blev behandlet; Fracturen var fuldstændig helet, da Patienten paa Hjemrejsen led svært af Scorbut; ved denne Lejlighed brød Fracturen spontant op, for først igen at konsolideres, da hans Scorbut blev helbredt. *Moore* iagttog tillige 2 Tilfælde af Fractura antebrachii, der ikke vilde konsolidere, fordi Patienterne led af Scorbut. Angaaende denne Sygdom anførte *Moore:*

*) *Bell, Benjamin:* A System of Surgery. Vol. 6. Lond. 1788, p. 12.
**) *Callisen, Henrich:* Systema chirurgiae hoderniae. Pars 1, ord. 4. Hauniae 1798, p. 733.
***) *Hammick, Stephen Love:* Practical Remarks on Amputations, Fractures and Strictures of the Urethra. Lond. 1830, p. 119.

»The cachectic condition constituting scurvey and the *allied**) disease called beri-beri has a manifest and powerful effect in retarding the consolidation of fracture«.

*Oscar Bloch***) (1912) har i sit Værk anført Scorbut blandt Grundene til, at en Fractur ikke vil hele; et andet Sted har han desuden omtalt Rachitis som Aarsag til forsinket Callusdannelse.

Først senere — nemlig under Verdenskrigen — blev lignende Iagttagelser atter gjorte af *Lobmayer****) (1918) hos de tyrkiske Soldater, der led en Del af Scorbut. Hos disse Soldater helede saavel Vulnera som Fracturer særdeles daarligt, saaledes at disse sidste efter flere Maaneders Forløb ikke viste Antydning af Callus. Et Bevis for, at denne fuldstændige »Reaktionsløshed« ved Knoglelæsioner virkelig skyldtes Scorbut, saa Forfatteren i den Omstændighed, at 2 Patienter, der havde Pseudarthroser paa Humerus, helbredtes, idet Fracturerne konsoliderede sig fuldstændigt og meget hurtigt, naar Patienterne blev underkastet antiscorbutisk Diæt. *Lobmayer* omtalte tillige i denne Sammenhæng, at Saar har meget ringe Helingstendens hos de scorbutiske Soldater, og at disse Saar, naar de endelig heler, meget let bryder op igen og danner scorbutiske Ulcera; saadanne Ulcera opstaar endog spontant, hvor der forefindes subcutane Hæmatomer.

Pfab (1927) gik endnu videre end *Lobmayer,* idet han hævdede, at den Omstændighed, at de unge under Krigen har faaet slet Ernæring, langt senere i Livet betinger, at deres Fracturer har vanskeligt ved at hele, idet Organismen i den Tid, hvor Ernæringen har været mangelfuld, er sat væsentligt tilbage i Regenerationsevne.

Sir *Astley Coopers* Bemærkning angaaende *Walters* Iagttagelse fik først Aktualitetsinteresse i 1925, da den berømte Kirurg *August Bier*[25] i en Diskussion ved en Kirurgkongres gjorde opmærksom paa de Forhold, hvorom *Cooper* beretter. Allerede tidligere (1923) havde *Bier*†) dog betonet, at der for ham ikke var Tvivl om, at Forstyrrelser i den normale Knogleheling kunde opstaa paa Grund af mangelfuld

---

*) *Moore, W. J.:* The British Med. Journ. 1859, p. 443.
Ordet »allied« er fremhævet af Moore.

**) *Bloch, Oscar:* Chirurgien i kliniske Forelæsninger. Bd. 3 b. Kbh. 1912, p. 139 og 144.

***) *Lobmayer, G. von:* Die kriegschirurgische Bedeutung des Skorbuts. Kriegschirurgische Mitteilungen aus dem Völkerkriege 1914—17. No. 78. Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **143,** 1918, p. 371—384.
Schjerning, Otto von: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914—18. Lpz. 1922, p. 177—178.

†) *Bier, August:* Arch. f. klin. Chir. **127,** 1923, p. 126—127.

Ernæring, uden at han dog nærmere omtalte, hvori denne Mangel ved Ernæringen skulde bestaa. I anden Sammenhæng gjorde han dog i Artiklen opmærksom paa det Faktum, at Fracturer hos rachitiske Personer har en vis Tilbøjelighed til at danne Pseudarthroser.

Den Betydning, som *Bier* tillagde Ernæringen med Hensyn til Helingen af kirurgiske Læsioner, specielt Knoglelæsioner, betonedes ligeledes af *Kappis* (1927), der henviste til *Biers* Bemærkning og anførte, at Tilførsel af Vitaminer, og da navnlig af C-Vitamin, maa være af den største Betydning for Patienter med Fracturer.

Foranlediget af *August Biers* Henvisning til *Astley Coopers* gamle Beretning foretog de 2 Forskere *Israel & Fränkel*[135] (1926) nogle experimentelle Undersøgelser over C-Vitaminmangelens Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb. De arbejdede med scorbutiske Marsvin, som de manuelt bibragte Humerusfracturer; de stillede sig selv følgende 5 Spørgsmaal, som de mente at besvare: 1) Kan man ved C-Avitaminose forhale eller helt undertrykke en Fracturs Heling? 2) Kan man paavise forskellig Konsolidation ved forskellige Vitaminkoncentrationer? 3) Kan man forsinke Helingen i en saadan Grad, at man faar en Pseudarthrose? 4) Kan en Avitaminose løse en allerede helet Fractur? 5) Kan Helingsforskellen indhentes ved fornyet Vitamintilførsel?

Disse Spørgsmaal forsøgte man at besvare paa Grundlag af Røntgenundersøgelser af den fracturerede Knogle; Sectionsundersøgelser og histologiske Undersøgelser blev derimod ikke gjort, af hvilken Grund Forsøgsresultaterne tabte stærkt i Værdi. Ved disse Forsøg kom man til det Resultat, at Fracturhelingen var stærkt forsinket eller endog ganske ophævet ved fuldstændig Mangel paa C-Vitamin i Ernæringen, medens man ved Tilførsel af C-Vitamin — i Form af Gulerødder eller Citronsaft — atter saa en forøget Helingstendens; ved Fremkaldelse af chronisk Scorbut ved en saa ringe C-Vitamindosering, at Dyret lige holdtes i Live, var man i Stand til at fremkalde experimentelle Pseudarthroser, der dog atter blev helbredte ved Indgift af C-Vitamin.

Det 4de Spørgsmaal (Kan en Avitaminose løse en allerede helet Fractur?) besvarede de 2 Undersøgere bekræftende; de kom altsaa til det mærkelige Resultat, at en allerede konsolideret Fractur bringes til Refractur ved Unddragelse af C-Vitamin. Det er selvfølgelig vanskeligt at forklare, hvorledes dette besynderlige Resultat fremkom; ganske vist har *Roegholt* (1930) prøvet at give en Forklaring, der

dog ikke lyder ganske overbevisende. Den gaar ud paa, at *Israel-Fränkel* gennem den store Muskelpude ikke har kunnet føle, hvorvidt Fracturen virkelig var løs, men har antaget en løs Fractur for helbredt, en Opfattelse, hvori de to Forskere yderligere blev bestyrket ved Røntgenoptagelse i forkerte Projectioner. Naar de senere gensaa Fracturen, ansaa de den for at være en ny. De *Israel-Fränkel'ske* Resultater maa dog vel langt snarere forklares som en »schleichende Fraktur« *(Seeliger)* paa den scorbutisk forandrede Knogle, hvad jeg senere skal komme tilbage til. (p. 183).

Israel-Fränkel paaviste desuden, at Fracturhelingen ved experimentel Scorbut ikke ophører straks, naar Vitaminet først unddrages Dyrene c. 14 Dage efter Fracturens Fremkomst. En Regeneration, der er i Gang, lader sig med andre Ord ikke hæmme af en C-Avitaminose; formentlig maa dette Resultat fremkomme paa den Maade, at Dyrene endnu er i Besiddelse af C-Vitamindepoter, og paa Grundlag af disse kan Fracturhelingen da fortsætte et Stykke Tid, idet man jo maa tage i Betragtning, at de første Symptomer paa Scorbut først fremkommer en vis Tid efter, at man er begyndt at unddrage Dyrene C-Vitamin; endvidere at de grovere, kliniske Forandringer først indfinder sig paa forholdsvis sene Stadier; og endelig at de Indvirkninger, *Israel-Fränkel* gennem Røntgenundersøgelser og kliniske Undersøgelser iagttog, ifølge Sagens Natur maatte være af ret grov Art. *Israel-Fränkel* observerede endnu det mærkelige Resultat, at en Fractur hos et scorbutisk Dyr, naar dette atter faar C-Vitamintillæg, heler saa meget hurtigere end normalt, at det indhenter den Tid, det tabte under sin Scorbutperiode. — Paa dette Resultat er det vanskeligt at finde en naturlig Forklaring.

Hvor svage de *Israel-Fränkel'ske* Forsøg end maa anses for at være, rummer de dog den Sandhedskærne, at Mangel paa C-Vitamin har en afgørende Indflydelse i Retning af at forhindre Helingen af en Fractur.

De her omtalte Experimenter blev fortsat af *Israel*[133, 134] (1926), der ved en Kirurgkongres fremlagde nogle Forsøg, ved hvilke han havde arbejdet med Femurfracturer hos Marsvin; disse Forsøg var ligesom de foregaaende udelukkende baserede paa røntgenologiske Undersøgelser. Resultaterne gik ud paa det samme som de *Israel-Fränkel'ske:* at man ved Indgift af meget smaa Doser C-Vitamin ikke ser nogen Tegn til Heling, en Tilstand, der til sidst ender med

Pseudarthrose. Der blev ogsaa her foretaget Forsøg, ved hvilke C-Vitaminet først blev frataget Dyrene 14 Dage efter Fracturens Fremkomst, og man observerede ogsaa i dette Tilfælde, at Callusdannelsen fortsattes. Da nu imidlertid disse Dyr paa Grund af deres Scorbut begyndte at tabe i Vægt, fik de som Tillæg suboptimale Doser af C-Vitamin. Nu blev Callus efterhaanden atrofisk og opløstes, hvilket efter nogen Tids Forløb førte til en Spontanfractur paa Læsionsstedet. Der blev endelig gjort en Forsøgsrække bestaaende af 1 Dyr, som blev ernæret avitaminotisk efter Fracturens Fremkomst. Da det af den Grund var lige ved at dø, fik det sufficiente Tillæg af C-Vitamin, hvorved Vægtkurven atter bragtes til at stige. Der dannedes nu en Callus, hvorved Fracturen helede paa c. 4 Uger.

I den Diskussion, som Fremlæggelsen af disse Resultater affødte, omtalte *August Bier* 3 kliniske Iagttagelser, han havde gjort; den første af disse gjaldt en Patient med en Humerusfractur; da denne endnu 10 Uger efter Læsionen ikke frembød Tegn til Regeneration, gav han Patienten Diættillæg af raa Gulerødder og 2 Citroner daglig. Paa denne Maade kom Callusdannelsen i Gang, og Fracturen helede paa 10 Uger. Den anden Iagttagelse drejede sig om en Patient, paa hvem man havde gjort en dobbeltsidig Osteotomia subtrochanterica. Endnu 6 Uger efter Operationen fandtes ingen Tegn til Callusdannelse, men det lykkedes *Bier* ved Hjælp af C-Vitamintherapi paa 6 Uger at faa fuldstændig Regeneration. Endelig drejede den tredie Iagttagelse sig om en Patient med en ischæmisk Paralyse af Armen; man havde her gjort Forkortelse af begge Antebrachiumsknoglerne a. m. Henle, og efter $6^1/_2$ Maaneds Forløb paavistes endnu betydelig Fjedren paa Operationsstedet. Det lykkedes her ved Indgift af vitaminrig Kost at faa fuldstændig Konsolidation paa 4 Uger.

Tidligere end disse Meddelelser fremkom, havde *Shinya* (1922) gjort nogle interessante Forsøg angaaende Knogletransplantater ved experimentel Scorbut hos Marsvin. Gennem disse Forsøg kom *Shinya* til det Resultat, at scorbutiske Marsvineknogler, naar de transplanteres paa sunde Dyr, ikke heler ind, »da de er scorbutiske«. Omvendte Forsøg med Indheling af transplanteret sund Knogle paa scorbutiske Dyr mislykkedes derimod af den Grund, at Dyrene døde saa hurtigt af deres Scorbut, at Observationer angaaende Indheling af Knogletransplantater ikke lod sig foretage. *Shinya* transplanterede endvidere sunde Knogler til sunde Marsvin og autotransplanterede Knogler fra en

Extremitet til en anden indenfor samme Dyr, hvorpaa han nogen Tid efter Operationen satte Dyrene paa C-vitaminfri Kost. Saalænge Normalfodringen varede, helede Knoglen godt ind; men allerede i Begyndelsen af den vitaminfri Ernæringsperiode indfandt de scorbutiske Forandringer sig, og Indhelingen blev nu staaende paa det Stadium, paa hvilket den var, da denne Ernæringsperiode begyndte. Dette sidste Forhold staar — som man vil se — i afgjort Modstrid til Resultaterne af det ene af *Israel & Fränkels* Forsøg, ved hvilket der jo netop blev paavist, at en Fractur, der er helet, atter fører til spontan Refractur, naar C-Vitaminet unddrages Dyret.

Ferraris & Levis Forsøg (1923) maa ligeledes nævnes i denne Sammenhæng; disse 2 Forskere gjorde i en meget kort Meddelelse blandt andet Rede for nogle Undersøgelser, de havde gjort over Fracturhelingen ved Costafracturer hos Marsvin, som de ernærede med Korn, der i Autoclave var opvarmet i $1^1/_2$ Time til 120 °, — (hvorfor man maa antage, at det i Kornet værende C-Vitamin er blevet ødelagt), — medens tilsvarende Kontroldyr blev ernærede med spiret Korn. De fandt paa førstnævnte Kost en Formindskelse af Celleaktiviteterne, hvad enten det drejede sig om Destruktion af død Substans eller om Nydannelse. De fandt Fracturhæmatomets Resorption forsinket og Nydannelsen af osteoide Bjælker og Brusk ganske forhindret.

Endskønt det ikke direkte angaar Knogleregenerationen, vil jeg dog ikke undlade at omtale nogle Experimenter, der blev gjort af *Ishido* (1923) omtrent samtidig med *Shinyas* lige omtalte Forsøg, da de danner Grundlaget for nogle senere Undersøgelser, der vedrører dette Arbejde. *Ishidos* Undersøgelser angaar Saarhelingen hos scorbutiske Marsvin; han paaviste gennem disse en udpræget Tendens til forsinket Saarheling hos scorbutiske Dyr, en Tendens, der selvfølgelig maa begunstige Infektion. Forøvrigt er det værd at lægge Mærke til hans Paavisning af, at Saarene dog til Slut heler, selv hos de avitaminotiske Dyr.

Paa Grundlag af *Ishidos* Erfaringer gjorde *Watanabe* (1924), der stærkt betonede Dislocationernes deletære Indflydelse paa Resultaterne, en Række Dyreforsøg med Marsvin og Rotter, i hvis Kranium han under aseptiske Kauteler savede en sagittal Fure. Som Basis for Studierne over Regenerationen i denne Fissur benyttede han histologiske Undersøgelser, idet det — ganske rigtigt — stod ham klart, at

Røntgenundersøgelser som eneste Fremgangsmaade maatte være absolut utilstrækkelige som Grundlag for paalidelige Resultater. *Watanabe* undersøgte bl. a. Marsvin, der led af svær acut Scorbut, idet de blev ernærede med fuldstændig C-vitaminfri Kost. Disse Marsvins Regenerationsevne sammenlignede han nu ved deres Død med Regenerationen hos saavel normale Marsvin som hos Dyr, der var sat paa Underernæring med en iøvrigt sufficient Kost. *Watanabe* kom da til det Resultat, at Underernæringsdyrene regenererede ligesaa godt som de normale Dyr; de scorbutiske Dyr derimod viste en uhyre ringe, ja en næsten fuldstændig ophævet Regenerationsevne; endog Bindevævsnydannelsen var stærkt forsinket; han iagttog tillige en daarlig Resorption af Hæmatomet paa Fracturstedet. Disse Resultater stemmer godt overens med nogle af de *Israel-Fränkel'ske*. *Watanabe* foretog foruden denne Forsøgsrække en anden, i hvilken han arbejdede med avitaminotiske Rotter paa en Ernæring, bestaaende af vaskede polerede Ris, Æggehvide og Saltblanding (Osborne & Mendel), en Kost, som efter hans Angivelse manglede A, B og C-Vitamin. Hos de Rotter, som han havde fodret paa denne Maade, iagttog han en noget forsinket Knogleregeneration, dog ikke nær saa stærkt paavirket som hos Marsvinene.

Wolbach & Howe[310, 311] (1925, 1926) undersøgte ligesom *Watanabe* Knogleregenerationen ved Fissurer, idet de i Femur hos Marsvin med en Rundsav savede en lille Spalte, parallelt med Femurs Længdeakse. Ved disse Undersøgelser fandt de to Forskere hos scorbutiske Marsvin en væsentlig daarligere Regeneration end hos normale Dyr, idet de, bortset fra en avasculær Organisation af Bindevæv uden Indhold af Collagen og uden Dannelse af osteoidt Væv, paaviste en fuldstændig Mangel paa Knogleregeneration.

En Artikel af *Mouzon* (1928), der bl. a. omtaler Vitaminernes Betydning for Fracturhelingen, rummer ikke originale Forsøg eller Iagttagelser. Denne Forsker omtalte, at Fracturer hos Individer, der lider af Scorbut, regenererer adskillig daarligere end hos normale, og han tilføjede, at visse Tilfælde af daarlig Heling, Pseudarthroser og secundær Ramollissement af Callus, muligvis kan skyldes »formes frustes« af C-Vitaminmangel; endelig nævnede han, at man ogsaa kan se Tilfælde af daarlig Regeneration, som beror paa D-Vitaminmangel; Forsøgene herover, skrev han, er dog endnu saa overordentlig faatallige.

Schilowzew [251, 252] (1928), der foretog nogle Forsøg paa Marsvin, som han bibragte Tibia- eller Femurfracturer, opnaaede lignende Resultater som *Watanabe*. Hans Forsøgsdyr blev sat paa helt C-vitaminfri Kost og døde derpaa af Scorbut indenfor et Tidsrum af 16—29 Dage uden Tegn paa Heling af Fracturen. Han baserede ligesom *Israel-Fränkel* sine Resultater paa Røntgenundersøgelser, ved hvilke han ligesom disse Forskere iagttog, at Fracturerne hos de avitaminotiske Dyr ikke viste ringeste Tegn til Heling, medens Fracturer hos parallelt løbende Kontroldyr helede meget hurtigt. *Schilowzew* efterprøvede tillige de *Israel-Fränkel'ske* Refracturforsøg og kom ligesom disse Forskere til det Resultat, at Berøvelse af C-Vitamin fører en allerede helet Fractur til Refractur. Han foretog dernæst en Forsøgsrække med 3 Marsvin, der alle blev opererede blodigt, idet Femur blev gennembidt med Listons Bensaks. Det første Dyr i denne Forsøgsrække blev ernæret med sufficient Kost; det blev aflivet 34 Dage efter Operationen, da det andet Dyr, der fik C-vitaminfri Kost, døde spontant paa denne Dag. Medens det første Dyr paa dette Tidspunkt viste massiv, forbenet Callus, iagttoges hos det andet Dyr ingen Tegn paa Regeneration, og ved mikroskopisk Undersøgelse — som blev anvendt her — saas ingen Callus.

Endelig gjorde *Schilowzew* en Række kliniske Undersøgelser paa Patienter med Fracturer (14 Fracturer) og Osteomyelitis (3 Osteomyeliter), og han fandt da, at man kan fremskynde Fracturhelingen hos Mennesker ved at give dem Diættillæg af friske Grøntsager (Gulerødder, Kaal, et Æble). Af Arbejdet fremgaar, at han nærede Tvivl angaaende Osteomyelitis, idet han anførte, at den hurtigere Heling her maaske snarere maatte tilskrives Patienternes Ungdom.

Undersøgelser over C-Vitaminmangelens Indflydelse paa Fracturhelingen blev endvidere foretaget af Hollænderen *Roegholt*, der desuden, som tidligere nævnt, forsøgte at give en Forklaring paa nogle af *Israel-Fränkels* Resultater. *Roegholt* anvendte, ligesom de tidligere Forskere, Marsvin, hos hvilke han manuelt fremkaldte Crusfracturer, som han iagttog baade røntgenologisk og — post mortem — makroskopisk og mikroskopisk. Han fik de scorbutiske Dyr til at leve længere i en Tilstand af chronisk Scorbut ved at tilføre dem smaa Mængder C-Vitamin (2 gr Banan pr. Dag), og han kom da til det Resultat, der jo stemmer overens med de tidligere Undersøgelser, at Helbredelse af en Fractur er ganske udelukket, naar Dyret sultes med Hensyn til

C-Vitamin. Ved at efterprøve de *Israel-Fränkel'ske* Refracturforsøg kom han til et ganske andet Resultat end *Schilowzew,* idet han mente at kunne paavise, at en een Gang dannet Callus ikke atter opløses; hvis dette er rigtigt, fremgaar altsaa heraf, at man ikke kan bringe en een Gang konsolideret Fractur til Refractur blot ved at C-vitaminsulte Dyret. Desuden viste *Roegholt,* at Fracturer hos scorbutiske Marsvin heler normalt, naar Dyrene atter faar sufficiente Tillæg af C-Vitamin; men Helingen foregaar nu med normal Hast og ikke — som *Israel-Fränkel* mente at paavise — saa hurtigt, at Dyret kan indhente den Tid, det under sin Scorbutperiode tabte. Ogsaa i dette Tilfælde lyder *Roegholts* Resultater mere tilforladelige end de *Israel-Fränkel'ske.*

Et ejendommeligt Forsøg blev foretaget af *Halasz & Marx* (1932), der satte sig den Opgave at undersøge Virkningen af C-Hypervitaminose paa Fracturhelingen. De anvendte Marsvin, paa hvilke de fremkaldte Femurfracturer, hvorefter de »overfodrede« dem med C-Vitamin i Form af Citronsaft, der blev indgivet med Pipette; yderligere ernærede de Dyrene med C-vitaminrige Næringsstoffer (Æbleskaller, Karotter og Orangeskaller); de iagttog ved denne Fremgangsmaade ingen Virkning af C-Vitamin paa Fracturhelingen, hverken klinisk, røntgenologisk eller ved den mikroskopiske Undersøgelse.

UNDERSØGELSER ANGAAENDE MANGEL PAA B-VITAMIN

Undersøgelser angaaende B-Vitaminmangelens Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb blev først foretaget af *Sacchetto* (1923), der hos Duer, som han ernærede med poleret Ris, angiver at have set Fracturhelingen forsinket i Forhold til normalt ernærede Kontroldyr. Mikroskopisk viste Helingsprocessen sig at have ganske samme Karakter som normalt; kun forløb den langsommere. Navnlig mente han at iagttage en Forsinkelse af Blodextravasatets Resorption samt af Omdannelsen fra cartilaginøs Callus til ossøs Callus. *Sacchetto* gjorde desuden nogle Forsøg med Inanitionsdyr og mente ogsaa hos disse at se en — omend i ringere Grad — forsinket Fracturheling, hvorfor han ogsaa tilskrev en Del af Forsinkelsen ved B-Vitaminmangelen den med denne Tilstand følgende partielle Inanition.

Ogsaa *Parino* (1926) undersøgte Beri-Beri-syge Duer, som han med Spidsen af en Trepan bibragte en Læsion af Tibia; han fandt ved histologiske Undersøgelser hos disse Duer, at Regenerationen forløb langsommere end normalt. Nydannelsen af Bindevæv fandtes aldrig væsentligt forsinket; derimod iagttoges en ret betydelig Forsinkelse af selve Knogleregenerationsprocessen.

Et helt andet Resultat naaede *Schilowzew* [253] (1930), der ligeledes arbejdede med Beri-Beri-syge Duer ernærede med poleret Ris. Han undersøgte de Fracturer, han fremkaldte hos disse Dyr, saavel røntgenologisk som makroskopisk og mikroskopisk og fandt derved en Atrofi, en »Osteoporose« af Callus, idet Knoglestrængene blev tyndere; de kunde endog helt forsvinde. Han undersøgte tillige Virkningen af B-Vitaminmangel paa allerede helede Fracturer og fandt en Forsvinden af Kalken fra Callus, der altsaa i saa Henseende maatte fungere som et locus minoris resistentiae.

Ogsaa *Roegholt* (1930) undersøgte Virkningen af B-Vitaminmangel paa Fracturhelingen; han anvendte ligesom de tidligere Forskere Duer, som han ernærede med poleret Ris + 2 % Saltblanding (Osborne & Mendel) + 1/4 % Levertran + Vand. Han iagttog en vis Forskel i Fracturhelingens Forløb imellem disse B-vitaminsultede Duer — der levede indtil 20 Dage efter Operationen — og normalt ernærede Kontrolduer. Han angav, at denne Forskel ikke er af kvalitativ Natur, men beror paa Forandringer i det indbyrdes Forhold mellem de Processer, der normalt udgør Fracturhelingen; disse Forandringer forklarede han udfra det af ham observerede Faktum, at Blødningen ved Læsionen er saa langt ringere og spiller en langt mindre Rolle hos den B-vitaminsultende Organisme, end den gør normalt.

UNDERSØGELSER ANGAAENDE MANGEL PAA A-VITAMIN

Ogsaa Virkningen af A-Vitaminmangel paa Fracturhelingen blev gjort til Genstand for Undersøgelse af *Roegholt* (1930), der ved Crusfracturer hos Rotter, som blev ernærede med en Kost, der bestod af 95 Dele Ris (med Sølvhinde) + 5 Dele tørret, med Alkohol udtrukket »tempe kedele« (angives at være et indisk, æggehviderigt Næringsmiddel) + 2 % Salte + Vand, ikke iagttog nogen Forskel i Helings-

processens Forløb fra normalt ernærede Rotter, hverken klinisk, røntgenologisk eller ved den mikroskopiske Undersøgelse.

Andre Undersøgelser over den isolerede A-Vitaminmangels Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb er det ikke lykkedes mig at finde i Litteraturen.*) Derimod foreligger et Arbejde af Japaneren *Kamogawa* (1932), der blandt andet har undersøgt Virkningen af Indgift af isoleret A-Vitaminpræparat (»Biosterin«) paa Fracturhelingen hos Kaniner. Præparatet blev givet som Injection og havde da en fremskyndende Virkning paa Fracturhelingen i dennes indledende Stadium. I de senere Stadier fandtes ingen Virkning af Præparatet, og nogen kvalitativ Forskel blev ikke paavist.

UNDERSØGELSER ANGAAENDE RACHITIS

Angaaende Fracturhelingens Forløb hos rachitiske Organismer foreligger det klassiske experimentelle Arbejde af *Erdheim* (1914), hvis mange interessante Iagttagelser i denne Sammenhæng tidligere har været ganske overset. Disse udmærkede, histologiske Undersøgelser over Fracturer paa Fibula hos rachitiske Rotter lider dog af den meget væsentlige Mangel, at Fracturstedet kun blev undersøgt 15 Dage efter Fracturens Fremkomst, saaledes at der ikke var Tale om at iagttage Fracturhelingsprocessens Udseende paa forskellige Tidspunkter og dermed dens Forløb. *Erdheim* fandt i Callus hos sine rachitiske Dyr (ialt 14) en langt ringere Udvikling af Brusken og desuden en langt større Udvikling af Bindevævet end normalt; tillige fandt han en Forsinkelse af den enchondrale Forbening i Callus; yderligere fandt han de osteoide Bjælker tættere og massivere end normalt; endelig paaviste han, som den mest karakteristiske Egenskab ved den rachitiske Fracturcallus, en overordentlig Fattigdom paa Kalk. Han foretog endog Maalinger af Forholdet mellem Bred-

*) Efter Indleveringen af Arbejdet er en Artikel af Japaneren *Yajiro Emori* (The Influence of Fat-soluble A on the Regeneration of the Bone Tissues in Rats. Jap. Journ. of med. Sc. Tr. 4, Pharmacology II, 1927, p. 43—76) blevet mig tilgængelig. I dette Arbejde har Forfatteren undersøgt Fracturhelingen hos Rotter, der ernæres med en Kost, der blev angivet kun at være insufficient i en Henseende, nemlig med Hensyn til det fedtagtigtopløselige A-Vitamin. *Emori* fandt hos sine Forsøgsdyr en Forsinkelse af Knoglegenerationen, en Forsinkelse, som dog kunde ophæves ved Behandling med Levertran eller ved at bestraale Forsøgsdyrene med Lys fra en Kvægsølv-Kvarts-Lampe. Endelig fandt denne Forsker hos sine A-vitaminfrit ernærede Forsøgsdyr en udpræget Forsinkelse af Bruskproliferationen i Epiphyserne.

den af de centrale forkalkede Partier i de osteoide Bjælker og det udenpaa disse Partier siddende osteoide Væv og fandt dette sidste betydelig større hos de rachitiske Dyr end hos de normale Kontroldyr. I denne Kalkfattigdom mente han at se Grunden til, at Fracturstedet hos hans rachitiske Dyr var saa langt daarligere konsolideret end hos de tilsvarende normale.

En klinisk Observation blev gjort af *Nutter* (1922), der iagttog, at daarlig Heling efter Osteotomi var mest almindelig efter Osteotomi for Hjulben; da denne Lidelse i Reglen skyldes Rachitis, saa han heri en Forbindelse mellem Rachitis og manglende Evne til Regeneration hos Knoglerne; han undersøgte Røntgenbilleder af 30 rachitiske Børn med Fracturer og saa da, at disse Fracturer viste Tegn til Heling, samtidig med at Rachitis helbredtes.

I det tidligere omtalte Arbejde beskrev *Schilowzew*[253] (1930) ogsaa Fracturhelingens Forløb hos rachitiske Rotter; han fandt, at Rachitis har en meget betydelig hæmmende Indflydelse paa Knoglegenerationen, langt stærkere end Beri-Beri; denne Hæmning viser sig navnlig i Form af en forsinket Forbening i den dannede Callus; disse Fund verificerede han tillige ved mikroskopisk Undersøgelse, hvorved han paaviste en »Ueberhandnehmen der hyperplastischen Zone auf Kosten der Verkalkungszone«. Denne Rachitens hæmmende Indflydelse paa Callusforbeningen kan efter *Schilowzew* endog føre til Pseudarthrosedannelse.

De 3 spanske Forskere *Collazo, Rubino & Varela*[53] (1930) observerede som et Bifund ved nogle Forsøg, som jeg senere (p. 33) skal omtale nærmere, en meget forstyrret Fracturheling hos rachitiske Rotter (paa Mac Collums Fødeblanding 3143). Forstyrrelserne blev paavist saavel røntgenologisk som mikroskopisk, og de tre nævnte Forskere beskrev som det fremherskende Træk ved disse Forstyrrelser en rigelig Overvægt af embryonalt Bindevæv og nydannet fibrøst Væv i den Periode (15de—25de Dag), som Forsøgene strakte sig over.

Foruden de tidligere omtalte Forsøg foretog *Roegholt* (1930) ligeledes Experimenter med rachitiske Rotter (paa Mac Collums Fødeblanding 3143) og iagttog hos disse en væsentlig Forsinkelse af Fracturhelingen; denne Forsinkelse beroede dog ikke paa mangelfuld Evne til Vævsnydannelse men derimod paa en manglende Kalkaflejring i det nydannede Væv.

Schotte (1931) observerede ved sine Forsøg med rachitiske Rotter

med Crusfracturer en fuldstændig Udebliven af Callus; Fracturstedet blev dog kun røntgenologisk undersøgt, og nogen Bekræftelse ved mikroskopiske Iagttagelser foreligger ikke.

UNDERSØGELSER ANGAAENDE INDGIFT AF D-VITAMINPRÆPARATER

Angaaende Virkningen af Indgift af D-Vitaminpræparater foreligger fra de senere Aar en stor Række Undersøgelser, dels experimentelle, dels kliniske. De Resultater, man derved er naaet til, er dog indbyrdes meget modstridende.

De første experimentelle Studier af denne Art blev foretaget af Italieneren *Allodi*[3] (1926), der undersøgte Fracturhelingen ved Tibiafracturer hos 3 Maaneder gamle Kyllinger, der som Tillæg til deres Kost fik Sælhundeolie (»olio di phoca«), der var bestraalet med ultraviolet Lys. Ved denne Behandling iagttog han en tydelig fremmende Virkning paa Helingsprocessen, der hos de behandlede Dyr forløb adskilligt hurtigere, end den gjorde hos tilsvarende Dyr, der i Stedet for den bestraalede Olie fik ubestraalet Olivenolie. Disse Undersøgelser blev foretaget saavel røntgenologisk som mikroskopisk.

I et senere, større Arbejde[4] (1927) fortsatte *Allodi* disse Undersøgelser; han arbejdede denne Gang med Høns af forskellig Race, og hans Resultater svarede nøje til Resultaterne af de tidligere Undersøgelser. — I en af sine Forsøgsserier arbejdede *Allodi* med Humerusfracturer, og som Kriterium for denne Fracturs Konsolidation anvendtes en Flyveprøve; 14 Dage efter Fracturens Frembringelse lod han Hønsene prøve at flyve over et Vandhul, hvorefter han maalte, hvor langt de kunde flyve; ved denne Fremgangsmaade angav han ligefrem at faa et Maal for Fracturhelingens Forløb; saaledes faldt Kontroldyrene til Jorden meget hurtigt, allerede efter 1 Meters Flyvning, medens Dyr, der blev behandlet med smaa Doser bestraalet Olie, kunde præstere 2 Meters Flyvning, og Dyr, der fik større Doser bestraalet Olie, endog kunde præstere 4 Meter. Ogsaa de mikroskopiske Undersøgelser viste hurtigere Heling hos de med bestraalet Olie fodrede Dyr.

Bors (1927) gjorde i et lille Arbejde Rede for nogle Forsøg, han havde foretaget over Fibulafracturer hos Rotter, som han i Diæten gav

Tillæg af D-Vitamin i Form af Vigantololie. Resultaterne blev udelukkende baserede paa røntgenologiske Iagttagelser; de første 12 Dage efter Læsionen iagttoges ingen Forskel mellem de med Vigantololie behandlede Dyr og tilsvarende Kontroldyr, der ikke fik et saadant Tillæg. 12te—22de Dag observeredes imidlertid hos de behandlede Dyr en langt bedre og hurtigere Callusforbening end hos Kontroldyrene. *Bors* udtalte som Konklusion af disse Forsøg et efter hans Mening berettiget Haab om, at man i Vigantolet har et Therapeuticum, der kan fremskynde Fracturhelingen.

Ferrero (1928) arbejdede med Ulnafracturer hos voksne Marsvin, der ligeledes fik Diættillæg af D-Vitamin i Form af Vigantol; disse Experimenter, ved hvilke han foretog saavel røntgenologiske som mikroskopiske Undersøgelser, gav — ligesom *Bors'* — det Resultat, at Behandlingen med Vigantol foraarsager en hurtigere Omdannelse af Bruskcallus til Knoglecallus, en bedre Forbening af Knoglecallus, og endelig Dannelse af en tættere Knoglecallus.

Hellners[112] (1928) Undersøgelser over Crusfracturer hos Rotter og Marsvin førte imidlertid til et ganske andet Resultat. Denne Forsker iagttog hverken røntgenologisk eller histologisk nogen Forskel i Fracturhelingen mellem Dyr, der blev behandlede med Tillæg af D-Vitamin (Vigantol) og Kontroldyr, der ikke fik dette Tillæg. I Overensstemmelse med disse Resultater konkluderede *Hellner* — i Modsætning til *Bors* — deri, at man ikke kan nære berettiget Haab om at fremskynde Fracturhelingen ved Behandlingen med D-Vitamin (Vigantol).

Disse indbyrdes særdeles modstridende Resultater førte til, at *Vara-Lopez* (1928) foresatte sig at gøre op med de forskellige Anskuelser. *Vara-Lopez* fandt ikke, at *Hellners* Resultater var entydige, da denne sidste Forsker i sine Forsøg anvendte Crusfracturer, der ved Belastning som Følge af Dyrets Gang irriteres mere eller mindre til Callusdannelse; denne Faktor — Belastningen — havde *Bors* bortelimineret ved Anvendelse af Fibulafracturer. *Vara-Lopez* anvendte Marsvin; han oversavede Ulna, og indsyede derefter den læderede Extremitet i Pectoralismusklerne. Ved disse Forsøg kunde han da fuldstændig bekræfte *Hellners* Resultater, idet han hverken ved Røntgenundersøgelser eller mikroskopiske Undersøgelser observerede nogen Indflydelse af Vigantolbehandling paa Fracturhelingens Forløb.

Ved en Række kliniske Undersøgelser naaede *Knoflach* (1928)

det mærkelige Resultat, at Vigantolbehandling hos Børn og unge Mennesker ikke fremskynder Fracturhelingen væsentligt. Han saa derimod tydelige Resultater af Vigantolbehandlingen hos ældre Mennesker (over 55 Aar) med Fracturer, idet den Hast, hvormed Regenerationen foregik, forøgedes, endog saa voldsomt, at solid Heling hos disse Patienter nu indtraf hurtigere end hos de ganske unge.

Lignende Resultater som *Hellner* og *Vara-Lopez* naaede *Chiariello* (1929) ved Forsøg paa Kaniner, der i Ernæringen fik Tillæg af D-Vitamin (Vigantol). Heller ikke denne Undersøger paaviste ved mikroskopiske Undersøgelser nogen Paavirkning paa Fracturhelingen hos sunde Dyr gennem Vigantolbehandlingen.

I Modsætning hertil iagttog *Roi* (1929) ved sine Forsøg paa Marsvin en tydelig fremskyndende Virkning paa Fracturhelingen ved Behandling med bestraalet Ergosterin (»Vitadol-Lepetit«); han observerede hos de saaledes behandlede Dyr en større og tættere Callus, der tillige forbenede hurtigere end normalt.

Roederer (1929) berettede om nogle kliniske Undersøgelser, der omfattede 6 Patienter med Fracturer; han behandlede disse med en Olie, der var bestraalet med ultraviolet Lys og mente derved at kunne paavise nogen Virkning i Retning af Fremskyndelse af Konsolidationen. Denne Virkning kan dog næppe have været særlig iøjnefaldende, thi *Roederer* bemærkede selv, at den muligvis beroede paa Tilfældigheder. I en efterfølgende Diskussion ønskede *Lavenant* Oplysninger om Præparaterne og Doserne, Oplysninger, han dog ikke fik, idet *Roederer* svarede, at Præparatet var »une spécialité«, men han angav dog, at det drejede sig om en kraftig Dosering.

Marx[192, 193] (1929) gjorde ligeledes kliniske og røntgenologiske Undersøgelser over Virkningen af Behandling med D-Vitaminpræparater paa Fracturer hos 53 Patienter. Som D-Vitamin anvendtes 4 forskellige Præparater: 1) Vigantol, 2) Devitol, 3) Ergosterin, 4) Viosterin. *Marx* observerede hverken paaskyndet eller forsinket Fracturheling under Behandlingen, specielt paaviste han ingen Fremskyndelse af en i Forvejen forsinket Regeneration. Han omtalte til sidst *Biers* Udtalelser angaaende C-Vitaminet og sluttede af disse, at en Behandling med C-Vitamin muligvis vilde give bedre Resultater; noget saadant havde han dog ikke prøvet selv.

Swart (1930) gjorde forskellige Undersøgelser over Fracturhelingen under Behandling med bestraalet Ergosterol; han anvendte dels

Kaniner, dels Rotter. Ved de mikroskopiske Undersøgelser paaviste han ingen Forskel mellem de behandlede Dyr og Kontroldyrene, der ikke fik det bestraalede Ergosterol. *Swart* fastslog som Konklusion af sine Undersøgelser, at Tillæg af bestraalet Ergosterol til Føden ikke fremskynder Fracturhelingen hos normale Dyr.

Shelling (1930) omtalte derimod i sit lille Arbejde angaaende Antebrachiumfracturer hos Rotter, at han hos disse Dyr ved Røntgenundersøgelser har paavist en langt bedre Callus ved Tilførsel af store Doser D-Vitaminpræparat (Viosterol).

I det tidligere omtalte Arbejde havde *Collazo og hans Medarbejdere* [53] (1930) egentlig stillet sig den Opgave at undersøge Indvirkningen af Behandling med bestraalet Ergosterin paa Fracturhelingens Forløb. Disse Forskere arbejdede med Crusfracturer hos hvide Rotter, og Fracturstedet blev undersøgt saavel røntgenologisk som histologisk i Tidsrummet 15de—25de Dag efter Læsionen. Ved disse Undersøgelser fandtes i Sammenligning med ubehandlede Kontroldyr en rigeligere og haardere Callus hos de med bestraalet Ergosterin behandlede Dyr; der fandtes tillige en Forøgelse af Bruskvævet og af det nydannede embryonale Væv med stærkere Forkalkningstendens i dette; endvidere en større Rigdom paa nydannede Knogletrabekler; og endelig en Reabsorptionsproces i den gamle Knogle i Nærheden af Fracturlinien. Ogsaa disse Forskere saa ligesom *Bors* i Resultaterne et Fingerpeg i Retning af, at D-Vitaminbehandling af Fracturer hos Mennesker skulde medføre hurtigere Konsolidation.

Kliniske og røntgenologiske Undersøgelser blev foretaget af *Lewis* (1930), der ved 17 Fracturer paa de lange Rørknogler hos Mennesker ikke saa nogen Virkning ved Behandling med bestraalet Ergosterol. Heller ikke i de Tilfælde (6 af Patienterne), hvor der var Tale om en i Forvejen forsinket Fracturheling, paaviste han nogen Effekt af Ergosterolet. Disse Resultater svarede ganske til *Marx's*. Efter *Lewis* og *Marx* har bestraalet Ergostrol altsaa ingen Værdi i Behandlingen af Fracturer, heller ikke ved Behandling af Fracturer med Tendens til forsinket Heling.

Belgieren *Morelle* [203] (1930) gjorde nogle Forsøg, der udelukkende baseredes paa Røntgenundersøgelser; han anvendte hvide Rotter, af hvilke han bibragte nogle Crusfracturer, andre isolerede Fibulafracturer; han paaviste da ved disse Forsøg en bedre Regeneration hos Dyr, der blev behandlede med Ergosterol, end hos tilsvarende Kontroldyr.

Senere[204] (1931) uddybede han i et andet mindre Arbejde, der blev baseret paa saavel røntgenologiske som histologiske Undersøgelser, disse Resultater. Han fandt nu hos unge og udvoksede Rotter ikke alene en bedre Heling af Fracturer ved Indgift af bestraalet Ergosterol, men desuden en betydelig hæmmende Indflydelse af massive Doser (»Surdosage«) af dette Præparat; dette sidste saavel hos Rotter som hos Kaniner.

Morelle[205] fortsatte disse Undersøgelser og udgav senere et stort og indgaaende Arbejde (1933), ved hvilket han havde benyttet sig af baade røntgenologiske og histologiske Undersøgelser af Fracturstederne. Han anvendte Rotter og Kaniner, af hvilke nogle havde Crusfracturer, andre isolerede Fibulafracturer. Han naaede ved disse Experimenter det mærkelige Resultat, at store Doser bestraalet Ergosterol fremskynder Fracturhelingen hos saavel unge som voksne Rotter, naar det drejer sig om Crusfracturer, og han saa i Tætheden af Callus en toxisk Manifestation af D-Hypervitaminosen. Ved de isolerede Fibulafracturer derimod paaviste han hos de voksne Dyr en Forsinkelse af Konsolidationen. I Modsætning til Virkningen af disse store, toxiske D-Vitamindoser fandt *Morelle* ved Indgift af moderate Doser D-Vitamin en udpræget fremmende Indflydelse paa Fracturhelingen, en Virkning som han angiver begrænset til Helingens Brusketape.

Tammanns[284] (1931) Forsøg, der drejede sig om Indvirkningen af toxiske Doser D-Vitamin (Vigantol) paa Fracturhelingen, blev udførte paa Kaniner, der bibragtes Crusfracturer; de blev baserede paa saavel røntgenologiske som mikroskopiske Undersøgelser. Resultaterne, en tydelig uheldig Paavirkning af Fracturhelingen, blev paa Grundlag af de røntgenologiske Fund inddelt i 2 Grader, nemlig for det første en Callusatrofi, for det andet en Callusfractur, der fører til, at Bevægeligheden paa Fracturstedet opstaar paany.

Hufschmid (1931) gjorde i en kort Meddelelse Rede for en klinisk Iagttagelse angaaende forsinket Fracturheling, hvor han ved Behandling med D-Vitaminpræparat (Vigantol) paaviste en meget stærk Callusdannelse, uden at dette dog medførte Konsolidation, idet der — trods den store Callus — meget længe forblev Fjedren paa Fracturstedet.

Pincussen & Neumann (1931) gjorde nogle Forsøg med Antebrachiumsfracturer hos Kaniner, som de sondefodrede med Vitamin-Kalkpræparat »pro ossa« (fra den chemiske Fabrik »Promonta« i

Hamburg), hvis overordentlig gunstige Resorptionsforhold tidligere er klarlagt af *Hesse*. Ved denne Behandling med »pro ossa« paaviste de nævnte Forskere røntgenologisk en langt bedre Heling og hurtigere Konsolidation end hos tilsvarende Kontroldyr, der ikke blev behandlet med dette Præparat. De forsøgte tillige, om man hos Mennesker kunde finde en lignende begunstigende Virkning og mente da ogsaa ved Forsøg med 2 Patienter at have set en kendelig hurtigere Frakturheling end normalt. *Pincussen & Neumanns* Slutninger udfra de Røntgenbilleder, som findes gengivet i Arbejdet, er meget dristige, naar man tager i Betragtning, at Forsøgsdyrets Fractur ligger stærkt disloceret, medens Kontroldyrets ligger i næsten anatomisk korrekt Stilling.

Hachenburg (1932) refererede en enkelt Sygehistorie angaaende en 15-aarig Pige med konstitutionel Underudvikling og Kalkfattigdom i Skelettet. Hun paadrog sig en Femurfractur, der efter 4 Ugers Forløb ikke viste Tegn til Heling. Ved Indgift af store Doser Vigantol og Kalk paavirkedes Fracturstedet imidlertid saa gunstigt, at hun 14 Uger efter Traumet kunde støtte paa Benet, og Røntgenbilledet viste nu en elektiv større Kalkrigdom i Callusmassen end i det øvrige Skelet. — Paa en 16-aarig Patient med en Femurfractur lykkedes det ligeledes at faa fast Konsolidation paa 24 Dage ved Hjælp af store Doser Kalk og Vigantol.

I det tidligere omtalte Arbejde af *Halasz & Marx* (1932) har disse to Forskere gjort opmærksom paa, at de hos Mennesker ikke har set nogen paaviselig Virkning paa Fracturer ved Behandling med bestraalet Ergosterol; de indrømmede dog, at sammenlignende Betragtninger er yderst vanskelige og usikre; nogen nøjere Gennemgang af Materiale til Støtte for deres Opfattelse anførte de ikke.

Grauer (1932) foretog histologiske Undersøgelser over Periostets Forhold ved Fracturhelingen hos voksne Marsvin, som han ved blodig Operation bibragte en Fractur af Radius. Disse Marsvin fik som Tillæg til Kosten et D-Vitaminpræparat (Viosterol) i forskellige Doser. Ved Behandlingen med smaa Doser af dette Viosterol paaviste *Grauer* en Stimulation af Periostets osteogenetiske Egenskaber. Resultatet hos det Dyr, der fik middelstore Viosteroldoser, kompromitteredes af en Osteomyelitis, hvilket jo er en ganske naturlig Følge af, at *Grauer* arbejdede med komplicerede Fracturer. Store Doser Viosterol virker efter *Grauer* stærkt hæmmende paa Periostets osteogenetiske Egen-

skaber, hvorimod det ydre fibrøse Lag stimuleres stærkt. Ved denne Stimulation af det fibrøse Lag fremkommer en fibrøs Indvækst af »Fibroblaster«, der ikke differentieres til »Osteoblaster«. I *Grauers* Artikel anføres nogle Mikrofotografier, der dog ikke virker overbevisende; navnlig maa hans store Billeder af den fibrøse Helingsproces 28 Dage efter Læsionen (Fig. 7—8) snarere tydes som en Bløddelsinterposition, og man kan paa dette Billede finde et Væv, der stærkt ligner en fra Periost udgaaet Callus af osteoide Bjælker, hvilket imidlertid af *Grauer* angives at være en Ostitis fibrosa.

Kamogawa (1932) har i det tidligere nævnte Arbejde tillige omtalt nogle Forsøg med Indgift pr. os af D-Vitaminpræparater (Vigantol) paa Kaniner. Han iagttog herved i de tidlige Stadier (de første 3 Uger) en begunstigende Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb, et Resultat, der meget minder om det, han, som tidligere (p. 28) omtalt, paaviste ved Injection af A-Vitaminpræparatet »Biosterin«. *Kamogawa* drog af sine Forsøg den Konsekvens, at Vitaminbehovet er langt større i Regenerationens tidlige Stadium, hvor de levende reproduktive Processer foregaar, end i de senere Stadier, der væsentlig tjener til Arrangering af det nydannede Væv. I disse Forhold mente han da at se Grunden til Vitaminpræparaternes gunstige Indflydelse paa Fracturhelingen i dennes tidlige Stadier.

Boeminghaus (1933) efterprøvede *Pincussen & Neumanns* Forsøg med fuldstændig negativt Resultat, idet det ikke lykkedes ham at paavise hurtigere eller mere intensiv Heling af Fracturer hos Kaniner, der blev fodrede med »pro ossa«, end hos normalt ernærede Kaniner. Deraf, skrev *Boeminghaus*, maa man dog ikke drage den Slutning, at »pro ossa« ikke virker gunstigt paa Fracturhelingen hos Vitamin- og Kalk-underernærede Individer. Man maa deri kun se et Udtryk for, at man ikke kan fremskynde Fracturhelingen hos i Forvejen normalt ernærede Individer ved kunstigt at forøge Vitamintilførselen.

Forsøg, der blev angivet paa en Gang at omfatte A, B, C og D-Vitamin, udførtes af *Moritsch & Kramer* (1929), der i dette Øjemed anvendte et Præparat (»Vitophos«), der foruden ovennævnte 4 Vitaminer i »naturlig Aktivering« skulde indeholde Kalk og Phosphor. Forsøgene, til hvilke man anvendte baade makroskopiske, røntgenologiske og mikroskopiske Undersøgelser, omfattede 6 Kaniner med Costafracturer; Halvdelen af Dyrene behandledes med Tillæg af ovennævnte Præparat, medens den anden Halvdel ikke fik et saadant. Ved

denne Forsøgsopstilling iagttog de 2 Forskere en bedre og hurtigere Regeneration hos de med »Vitophos« behandlede Dyr end hos de ubehandlede Kontroldyr. — Endelig blev omtalt nogle Forsøg med Patienter, der blev behandlede med ovennævnte Præparat, theskefuldvis; hos de Patienter, der fik denne Behandling, forløb Fracturhelingen hurtigere end normalt; dette var navnlig Tilfældet hos Patienter, hvis Fracturer aarevis ikke havde vist Tegn til Heling.

I denne Sammenhæng maa ogsaa omtales et Arbejde af *Hammer (1931);* denne Forsker paaviste ved »Vitaminbehandlung« ingen Virkning paa Callusdannelsen hos Marsvin. Arbejdet blev fremlagt ved et Møde i »Berlin. Gesellschaft für Chirurgie«, og i den derpaa følgende Diskussion betonede *August Bier* stærkt, at han kun havde henvist til, at Fracturer helede daarligere hos avitaminøst ernærede Individer.

RÉSUMÉ

Efter denne Gennemgang af de tidligere Forskeres Undersøgelser vil vi dvæle et Øjeblik og kort resumere de Resultater, disse forskellige Undersøgelsesrækker som Helhed har givet.

Angaaende C-Vitaminmangelens Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb er de tidligere Forskere i alt væsentligt enige, og det maa efter de Resultater, der er opnaaede ved Undersøgelser herover, betragtes som nogenlunde fastslaaet, at denne Mangel paa C-Vitamin har en meget stærk Indflydelse i Retning af at hindre en Fracturs Regeneration. Dette gælder saavel de kliniske Iagttagelser, ligefra de ældste (*Walter, Mead, Marrigues, Bell, Callisen, Hammick, Cooper*[56], *Budd* og *Moore*) til *Lobmayers* og *August Biers,* som de experimentelle Undersøgelser, der blev foretaget af *Israel & Fränkel*[135], *Israel*[133,134], *Watanabe, Wohlbach & Howe*[310-311], *Schilowzew*[251-252] og *Roegholt.*

Angaaende Fracturhelingens Paavirkelighed af B-Vitaminmangel er Meningerne noget mere delte; thi medens Forskere som *Sacchetto, Parino* og *Roegholt* saa Helingsprocessen kvalitativt uforandret, men med et noget langsommere Forløb, hvilket efter *Roegholt* skyldes det ringe Fracturhæmatom, iagttog *Schilowzew*[253] en Osteoporose i Callus og en daarligere Forkalkning af denne.

Det eneste Arbejde, jeg har kunnet finde angaaende den isolerede A-Vitaminmangels Indflydelse paa Fracturhelingen, er et Kapitel i

Roegholts Samlearbejde angaaende Vitaminerne A, B, C og D; *Roegholt* naaede her det Resultat, at den isolerede A-Vitaminmangel ingen Indflydelse har paa Helingsprocessens Forløb. Derimod saa *Kamogawa* en fremskyndende Indflydelse paa Fracturhelingsprocessen i dennes tidlige Stadier ved Injection af A-vitaminholdigt Præparat (»Biosterin«).

Angaaende Rachitis' Indvirkning paa Fracturhelingens Forløb er man i det store og hele enig om, at de Forstyrrelser, man hos den rachitiske Organisme kan paavise i Helingsprocessen, ikke beror paa manglende Evne til Vævsnydannelse, men derimod paa manglende Evne til Forkalkning i det nydannede Væv (*Erdheim, Schilowzew* [253], *Collazo og Medarbejdere* [53], *Roegholt*). *Erdheim* samt *Collazo og hans Medarbejdere* paaviste tillige en rigelig Udvikling af det fibrøse Væv i Callus, navnlig paa Bekostning af Brusken, der findes i ringere Udstrækning end hos den normale Organisme.

Angaaende Virkningen af Indgift af D-Vitaminpræparatet i moderate Doser hos Organismer med Fracturer er man i det store Antal Arbejder, der foreligger, ikke naaet til Enighed. En stor Række af de Forskere, der experimentelt har beskæftiget sig med Spørgsmaalet, er naaet til det Resultat, at disse Doser D-Vitaminpræparat har en udpræget gavnlig Indflydelse paa Fracturhelingen, idet de fremskynder denne Proces og foraarsager en bedre og hurtigere Forbening i Callus; dette gælder saaledes *Allodi* [3-4], *Bors, Ferrero, Roi, Shelling, Collazo og hans Medarbejdere* [53] samt *Kamogawa, Grauer* og *Morelle* [203-204-205]. Andre Forskere er ved deres experimentelle Undersøgelser derimod naaet til det Resultat, at Behandling med saadanne moderate Doser D-Vitaminpræparat ingen Indflydelse har paa Fracturhelingens Forløb; dette gælder saaledes *Hellner* [112], *Vara-Lopez, Chiariello* og *Swart*. Ogsaa de Forskere, der klinisk har beskæftiget sig med Spørgsmaalet, er naaet til særdeles forskellige Resultater, thi medens *Knoflach* og *Roederer* i sin lille Meddelelse mente at have paavist en udmærket Virkning paa Helingsprocessen ved Behandling med D-Vitaminpræparater, saa *Marx* [192-193] og *Lewis* ingen saadan Virkning indtræffe.

Angaaende Spørgsmaalet om de toxiske D-Vitamin-Dosers Indflydelse paa Fracturhelingen er man i alt væsentligt enig, idet baade *Tammann* [284], *Grauer* og *Morelle* [204-205] ved Behandling med saadanne Doser mente at kunne paavise en forsinkende Virkning paa Helingsprocessen. *Morelles* Resultater er dog ikke entydige, idet han

kun iagttog den nævnte hæmmende Indflydelse paa Fracturhelingen ved isolerede Fibulafracturer, medens han derimod ved komplette Crusfracturer paaviste en hurtigere Heling end normalt; i dette sidste Faktum mente han endog at paavise en toxisk Manifestation af D-Hypervitaminosen.

Til Slut kan lige nævnes, at Kombinationspræparaterne »pro ossa« og »Vitophos«, hvis Virkning experimentelt er efterprøvet af henholdsvis *Pincussen & Neumann* og *Moritsch & Kramer,* viste en udmærket fremmende Effekt paa Fracturhelingen, en Virkning, som *Boeminghaus* ved Kontrolforsøg med »pro ossa« ikke kunde bekræfte.

FRACTURTANGEN

En Fractur maa, for at være ideel i experimentelt Øjemed, opfylde 2 Hovedkrav.

Man maa først og fremmest kræve, at Fracturen er subcutan, idet Helingsprocessen som bekendt forløber paa en ganske anden Maade, naar det drejer sig om komplicerede Fracturer, end den gør ved de simple, bl. a. af den Grund, at man ikke, — selv om man arbejder saa vidt muligt aseptisk, — kan udelukke Muligheden for en Infektion.

Dernæst maa man forlange, at Fracturen ikke er disloceret, da Dislocationen som bekendt spiller en stor Rolle for Regenerationen; svære Dislocationer kan endog ganske hindre Helingsprocessen i at indtræde. Dette maa saavel gælde primære som secundære Dislocationer. Hvad specielt disse sidste angaar, kommer Belastningen af den læderede Extremitet til at spille en ikke ringe Rolle. Angaaende Dislocationen hævder *Bier* [22], at Callus' Størrelse er direkte proportional med Dislocationens Grad; dermed være ikke sagt, at en Dislocation er en Fordel for Fracturhelingsprocessen, thi med større Callus følger ikke bedre Konsolidation. Det maa i denne Sammenhæng bemærkes, at man selvsagt absolut maa undgaa Bløddelsinterposition ved en experimentel Fractur, samt at man, hvor det drejer sig om Forsøgsrækker med flere Dyr, nødvendigvis maa arbejde med ensartede Fracturer, da Sammenligninger, der i Forvejen er særdeles vanskelige, ellers bliver ganske umuliggjorte.

Ser vi nu paa, hvorledes de tidligere Undersøgere har stillet sig overfor disse to Hovedbetingelser, maa det strax erkendes, at det endnu ikke er lykkedes at opfylde begge disse paa tilfredsstillende Maade.

En Række Forskere har haft Øjet aabent for, i hvor høj Grad det, at Fracturen er kompliceret, vil kompromittere Resultatet; de har derfor holdt sig strængt til Kravet om en subcutan Fractur, men til

Gengæld har de maattet slaa af paa den anden Fordring, da de, hvad Dislocationerne og Forsøgenes Ensartethed angaar, paa det nærmeste har arbejdet i Blinde. Dette gælder en stor Række af de tidligere omtalte Arbejder, saaledes af *Israel* [133-134], *Schilowzew* [251-252], *Israel & Fränkel* [135], *Halasz & Marx,* der alle arbejdede med Femurfracturer hos Marsvin, *Allodi* [3-4], der anvendte Tibiafracturer hos Kyllinger og Høns, endvidere Japaneren *Otsuki,* der til sine Forsøg over Phosphorets Indflydelse paa Knogleregenerationen experimenterede med Fracturer af Metatarsalknoglerne hos Kaniner. Crusfracturer blev brugte af *Hellner* [112], *Schotte, Roegholt, Collazo og hans Medarbejdere* [53], der alle anvendte Rotter, *Hellner* og *Roegholt* tillige Marsvin, *Roegholt* Duer, hos hvilke han fremkaldte Humerusfracturer. Endelig maa nævnes *Moritsch & Kramer,* der arbejdede med Costae hos Kaniner, *Ferraris & Levi,* der benyttede Costafracturer hos Marsvin, samt endelig *Pincussen & Neumann,* der anvendte Antebrachiumsfracturer, ligeledes hos Kaniner.

Det er saaledes en broget Samling subcutane Fracturer, der har været benyttet, uden at nogen af disse dog har egnet sig til Formaalet. Alle de her nævnte Læsioner har været fremkaldte direkte manuelt. Det har i en Del Tilfælde været forsøgt at bandagere den fracturerede Knogle. Man mente derved at komme udover Spørgsmaalet om Dislocation og Belastning, der jo med Hensyn til de nævnte Knogler, paa hvilke Dyret direkte støtter ved Gang, spiller en saa betydelig Rolle. Man har saaledes forsøgt at anvende Gipsbandager samt Skinner af forskellig Art, men det har vist sig, at det er ganske umuligt at faa saadanne Bandager til at blive liggende udover ganske faa Timer, idet Dyrene ganske simpelt gnaver dem af.

Vender vi os nu til den Gruppe Undersøgere, der navnlig har taget Hensyn til Dislocationens og Belastningens Indvirkning paa Fracturhelingen, ser vi, at de alle har set sig nødsagede til at anvende blodig Operation; men derved har de været afskaarne fra at opfylde den første Hovedfordring: at Fracturen skal være subcutan. De fleste af disse Forskere har været enige om, at man bedst undgaar Dislocationer, saavel primære som secundære, ved at vælge den ene af to Parallelknogler (enten paa Crus eller Antebrachium), idet man herved opnaar, at den anden Parallelknogle fungerer som en naturlig Skinne. Hvilken Knogle disse Undersøgere end har valgt, har de ganske simpelt udført Forsøget paa den Maade, at de, under strængt

aseptiske Kauteler, har opereret blodigt, idet de enten har savet, filet eller klippet den paagældende Knogle over; de har paa den Maade i de fleste Tilfælde kunnet opnaa en ideel Forsøgsfractur hvad Dislocation angaar.

Dette gælder saaledes *Erdheim* med sine klassiske Forsøg og senere *Swart,* der anvendte Fibula hos Rotter. Særdeles grundigt gik *Vara-Lopez* til Værks, idet han gennemsavede Ulna hos Marsvin og derpaa — for at opnaa ideel Bandagering — indsyede den læderede Extremitet i Brystmuskulaturen; saaledes satte han sig i alt Fald ud over Belastningsspørgsmaalet. Ogsaa *Ferrero* opererede paa Ulna, men hos Marsvin; *Grauer* brugte Radius, ligeledes hos Marsvin; samme Knogle hos Kaniner blev anvendt af *Boeminghaus,* der foretog Resektion.

Mod alle de her nævnte Forsøg kan man rette den Indvending, at det drejer sig om komplicerede Fracturer, en Indvending, man ogsaa maa rette mod *Watanabes* iøvrigt udmærkede Forsøg, ved hvilke Kraniet hos Marsvin blev anvendt som Forsøgsobject. Han savede en Fissur og umuliggjorde derved enhver Indvirkning af Dislocation eller Belastning. En ganske lignende Fremgangsmaade blev anvendt af *Wolbach & Howe* [310-311], der med en lille Rundsav savede en Fissur i Femur paa Marsvin og paa den Maade ligeledes undgik enhver Indvirkning af Dislocation og Belastning. Ogsaa *Parino* anvendte en lignende Metode, idet han med en spids Trepan slog et Hul i Tibia paa sine Forsøgsdyr, Duer.

Baade *Morelle* [205] og *Bors* forsøgte at opfylde begge Hovedkravene til den ideelle experimentelle Fractur, idet de begge benyttede sig af subcutane Fibulafracturer hos Rotter. *Morelle* opererede paa den Maade, at han igennem Bløddelene fattede Fibula mellem 2 Pincetter og ved en Vippebevægelse fik den til at briste; da han i en vis Mængde Tilfælde havde brugt denne Metode, maatte han dog atter opgive den, fordi den — som han iøvrigt selv anerkendte — var for usikker; den foraarsagede nemlig Fracturer af meget forskellig Art og gav blandt andet ofte Anledning til Dobbeltfracturer.

Det synes, som om *Bors* har naaet bedre Resultater, men han har dog ikke i sin korte Artikel angivet, hvorledes han opererede, eller hvorvidt han undgik Dislocationer. Teknikken har han kun beskrevet ganske kort, idet han anførte, at han løsnede Fibula fra sin tibiale Insertion og derefter let brækkede den subcutant. »Sowohl beim Kaninchen wie auch bei der Ratte lässt sich in Aethernarcose mit Leich-

tigkeit die Fibula von ihrem tibialen Verschmelzungspunkte unblutig lösen und im Schafte brechen«. Denne Teknik lader sig imidlertid ikke eftergøre paa ovenfor beskrevne Maade, selvom *Bors* selv har belagt sin Paastand med Røntgenbilleder, der virkelig udviser Fracturer.

Naar man tager Fibulas Anatomi hos de Forsøgsdyr, man hyppigst arbejder med (Rotter, Marsvin), i Betragtning, siger det sig selv, at den maa være den bedst egnede Knogle til de experimentelle Fracturundersøgelser.

Hos Rotten ligger Capitulum fibulae lige bagved Condylus lateralis tibiae; herfra forløber Corpus fibulae i en bagud konvex Bue til det distale Endepunkt, hvor Fibula gaar over i Margo posterior tibiae paa Overgangen mellem midterste og nederste Trediedel af denne Knogle (Fig. 1); Fibula indgaar derfor ikke — som hos Mennesket — i Dannelsen af Articulatio talo-cruralis, idet Malleolærgaflen hos Rotten udelukkende dannes af Tibia. Det vil heraf fremgaa, at en udisloceret Fractur paa selve Corpus fibulae vil være fuldstændig ideel i experimentelt Øjemed, idet Tibia vil fungere som Skinne og overtage den væsentligste Del af Belastningen, naar Dyret støtter paa den læderede Extremitet.

Noget anderledes stiller Forholdene sig hos Marsvinet, hvor Fibula — ligesom hos Mennesket — med Malleolus lateralis er med til at danne Malleolærgaflen og saaledes indgaar i Articulatio talo-cruralis. Fibula forløber fra Capitulum fibulae, der ligger lateralt for og bagved Condylus lateralis tibiae som en i sin øverste Fjerdedel lateralt konkav Bue langs med Margo posterior tibiae, forenet med denne ved en smal Membrana interossea; i sin midterste Halvdel forløber den mere lige langs med og ganske tæt op ad Tibia, indtil den atter svinger noget lateralt og med Malleolus lateralis indgaar i Malleolærgaflen (Fig. 2—3). Ogsaa her vil man ved at fatte Fibula midt paa Corpus faa en udmærket Fractur, idet Tibia med Membrana interossea ogsaa her vil fungere som Skinne og hindre secundære Dislocationer i at indtræde.

For nu at fracturere Fibula, saaledes at man opfylder det første Hovedkrav til den experimentelle Fractur (at Fracturen skal være subcutan), er det ganske nødvendigt, at den angribes uden Læsion af Bløddelene. Dog lader den af *Morelle* [205] brugte Metode sig ikke anvende, da den er for usikker. Det er nødvendigt at fatte Knoglen paa en saadan Maade, at man over en stump Kile bøjer den udover

Fig. 1.

Fibula hos den normale Rotte.

Fig. 2.

Fibula hos det normale Marsvin.
Forfra.

Fig. 3.

Fibula hos det normale Marsvin.
Bagfra.

Brudgrænsen og paa denne Maade fremkalder en Bøjningsfractur. Ud fra dette Princip har jeg konstrueret en Tang, i hvis ene Kæbe, der er plan, den stumpe Kile er anbragt. Den anden Kæbe er udhulet paa en saadan Maade, at Udhulingens Kanter, der ligeledes er stumpe, kommer til at fungere som Kontrapunkter, der driver Knoglen til at bøjes over Kilen, indtil Brudgrænsen overskrides, og Knoglen fracturerer. Udhulingens Kanter fungerer da samtidig som Fløjvinger, der sammen med den plane Bund paa den Kæbe, hvorpaa Kilen sidder, holder Knoglen paa begge Sider af Fracturstedet in situ, hvorved Dislocationer undgaas (Fig. 4—5).

Det er ved Hjælp af denne Tang lykkedes mig at fremkalde en Række til experimentelt Brug ganske ideelle Fracturer, idet der ved Obduktionerne har vist sig at foreligge Fracturer uden Dislocation med Fragmina liggende ganske in situ. Derved bliver ogsaa den anden af de til en experimentel Fractur opstillede Fordringer (at Fracturen skal være uden Dislocation) opfyldt. At en Fractur, der er fremkaldt paa denne Maade, ikke er subperiostal, som man maaske kunde vente, er let at fastslaa, idet man blot behøver at dræbe nogle Dyr umiddelbart efter Operationen og ved Sectionsundersøgelse overtyde sig om, at det virkelig drejer sig om en komplet Fractur, hvilket forøvrigt fremgaar af det mikroskopiske Billede af de friske Fracturer.

Teknikken ved Tangens Anvendelse er saare enkel. Hos Rotter fatter man ganske simpelt omkring den store Muskelpude paa Bagsiden af Crus og lukker derpaa langsomt Tangen ind i denne. Der høres da, naar Tangen er næsten lukket, et skarpt Knæk som Tegn paa, at Fibula er fractureret. Endnu lettere er det at anvende Tangen paa Marsvin. Man griber her fra Lateralsiden omkring hele Crus og lukker Tangen blødt, samtidig med at man lader Spidsen af Kæberne glide paa tværs af Tibia paa henholdsvis Facies lateralis og Facies posterior. Paa et vist Tidspunkt vil man mærke, at Tangen slipper Tibia, og Fibula brister nu let ved en haard Sammenlukning af Tangens Kæber.

Som en yderligere meget væsentlig Fordel ved at anvende den her beskrevne Fracturtang maa det endelig nævnes, at Operationer, der udføres med denne, kun foraarsager yderst faa og smaa Gener for Dyrene. En Crus- eller Femur-fractur maa selvsagt i Modsætning til Fibulafracturen være en yderst generende Læsion for Dyrene, og det er derfor en lidet human Fremgangsmaade at paaføre dem saadanne.

Ved de operative Metoder klæber desuden den Mangel, at den Narcose, man i Operationsøjemed nødvendigvis maa underkaste Dyrene, bliver af en saa uforholdsmæssig lang Varighed, at Dyrene endog kan lide derunder, hvilket regelmæssigt giver sig til Kende ved Vægttab. Den Narcose, jeg til Operationerne med ovennævnte Fracturtang har underkastet Dyrene, har (Æthernarcose) i Modsætning til de ovennævnte lange Narcoser været yderst kortvarig, da Indgrebet med nogen Øvelse udføres paa faa Sekunder. Naar Dyret vaagner af Narcosen, tager det ikke straks Støtte paa den opererede Extremitet, men slæber denne efter sig; meget hurtigt — efter faa Timers Forløb — støtter det dog atter paa Extremiteten og kan nu bevæge sig ganske som før Indgrebet.

Fig. 4.

Tangens Greb aabent, anbragt paa en Rørknogle.
Skematisk.

Fig. 5.

Tangens Greb i Sammenbid, anbragt paa en Rørknogle.
Skematisk.

HANSEN-HÄGGQVIST'S SYNCYTIALLÆRE

Da min Opfattelse af Bindevævssubstansernes Biologi stemmer overens med den *Hansen-Häggqvist*'ske Syncytiallære, og min Nomenklatur derfor selvsagt maa rette sig derefter, mener jeg, at det vil være formaalstjenligt at forudskikke en kort Redegørelse for denne Læres Synspunkter, der staar skarpt i Modstrid med den gamle af *Virchow*[293] fremsatte Opfattelse, at Intercellularsubstansen er en død Substans.

Omkring Aarhundredskiftet (1899-1900) offentliggjorde *Fr. C. C. Hansen*[100-101] nogle Arbejder over Bruskens Udvikling. Han var ved sine Undersøgelser naaet til den Opfattelse, at den hyaline Brusk maa bestaa af en sammenhængende, levende Masse; denne differentierer sig i en stærkere farvelig, kornet Substans, der omgiver Kærnen og ifølge *Hansen* betegnes *Ento eller Endo-plasma,* medens den øvrige Del, der udbreder sig herimellem, benævnes *Ekto- eller Exo-plasma.* Saaledes udgør Endoplasmaomraaderne det, man tidligere kaldte »Celler«, medens Exoplasmaet svarer til »Grundsubstansen«. Fra Endoplasmaet afsondres en Substans, *Chondrin,* der aflejres i Exoplasmaet og betinger Bruskens ejendommelige Konsistens.

Disse Undersøgelser nød i en Aarrække ikke nær den Anerkendelse, som de fortjener; først i de senere Aar har *Häggqvist*[127-128-129] ved sine Undersøgelser over Bindevævssubstanserne ganske kunnet bekræfte *Hansens* Opfattelse. *Häggqvists* Undersøgelser fører dog videre end *Hansens,* thi ifølge *Häggqvist* udgør ikke alene Bruskvævet, men derimod alle de forskellige Former af Bindevævssubstanser et Syncytium, altsaa en sammenhængende Protoplasmamasse, i hvilken man kan uddifferentiere et *Endoplasma* som den Kærnen omgivende Del, medens det øvrige udgør *Exoplasmaet.* I dette aflejres de Substanser, der betinger Vævenes særskilte Egenskaber, som f. Ex. Chondrin; dette betinger Bruskens ejendommelige Konsistens, medens Knoglevævets

Karakteristika betinges dels af Kalksaltene, der bestemmer dets Haardhed, dels af Collagenet, der bestemmer dets Elasticitet og Textur.

Vi vil nu betragte Knoglevævets Udvikling udfra den her omtalte Tankegang.

Knoglevæv kan jo som bekendt udvikle sig direkte fra Bindevæv, — direkte Ossification, — eller fra allerede bestaaende Brusk — perichondral og enchondral Ossification.

Den direkte Ossification foregaar paa den Maade, at Protoplasmamassen omkring de enkelte Kærner i det embryonale Bindevæv forstørres; der optræder talrige Mitoser, og Endoplasmaomraaderne tiltager i Antal. Udløberne mellem de enkelte Endoplasmagebeter bliver kortere og tykkere, og til sidst flyder Massen sammen til en sammenhængende Protoplasmamasse — et *Osteoblastem* —, i hvilket Massen omkring Kærnen farves mørkere, Endoplasma, medens den øvrige Masse er klarere, Exoplasma. Der aflejres collagene Fibriller i Exoplasmaet, der tiltager i Størrelse; mellem de collagene Fibriller aflejres Kalksalte. Endoplasmaomraaderne kommer saaledes til at ligge længere fra hinanden, og Udløberne mellem dem bliver længere. Nogle Endoplasmaomraader kan helt omdannes til Exoplasma, udskille Collagen og Kalksten, hvorefter de forsvinder (Fig. 6—7).

Forbeningen fra i Forvejen tilstedeværende Brusk foregaar dels *perichondralt,* en Proces, der i Realiteten er det samme som en direkte Occification, idet den kun adskiller sig fra denne derved, at Knoglevævet dannes omkring en i Forvejen tilstedeværende Brusk. Det drejer sig om Brusk, der udmærker sig ved sin Rigdom paa Chondrin og sin store Fattigdom paa Collagen, og som derfor af *Häggqvist* benævnes »traadfattig Brusk«.

Enchondral Ossification. Tænker vi os nu en saadan perichondral Ossification foregaa udenom det bruskede Anlæg til en Rørknogle, vil det vise sig, at der i denne Brusk finder forskellige Processer Sted, idet Endoplasmaomraaderne for det første forstørres paa Exoplasmaets Bekostning og dernæst begynder at udvise Degenerationsfænomener, idet de bliver stærkt vacuoliserede, medens Kærnerne skrumper og kan blive pyknotiske. Brusken faar saaledes i Mikroskopet et blæret Udseende. Samtidig kan der aflejres Kalksalte i Exoplasmaet i Bruskens Periferi (Fig. 8—9).

Fra det perichondrale Væv trænger nu Kapillærer frem til det Indre af denne degenererede Brusk; dette gaar for sig paa den Maade, at en

Fig. 6.

Knogledannelse hos en ung Kat.

O. Osteoblastem, hvor de enkelte Endoplasmaomraader forenes af Exoplasmaet, hvori der endnu ikke er aflejret Kalk og Collagen.
Kn. Man ser her tydeligt, at Collagenet er aflejret i Exoplasmaet. (Jærntrioxyhæmatin — Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

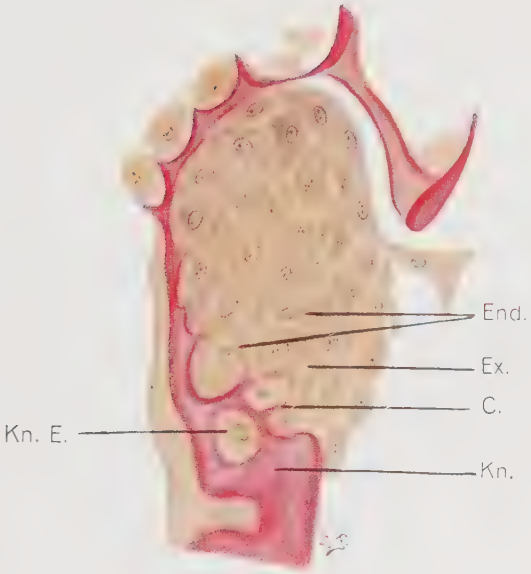


Fig. 7.

Et Osteoblastem i Fladesnit.

End. Endoplasma.
Ex. Exoplasma.
C. Collagenaflejring.
Kn. Knogle.
Kn. E. Knogleendoplasma.

Man ser her, at Collagenaflejringen foregaar i Exoplasmaet, hvorved de enkelte Endoplasmaomraader bliver til »Knogleceller«.

(Jærntrioxyhæmatin — Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

Fig. 8

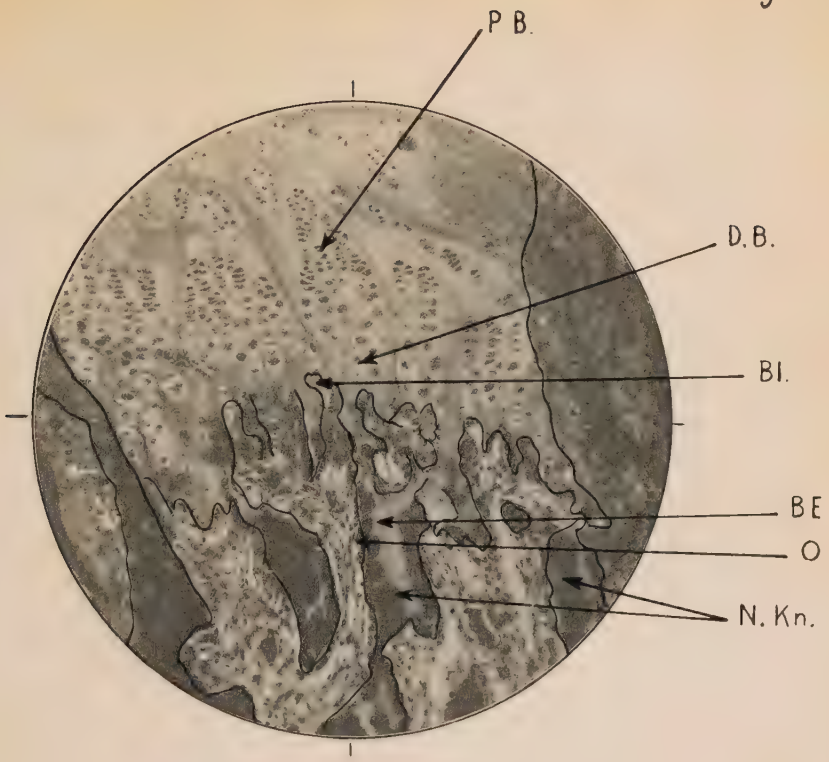


Fig. 8.

Epiphyse hos normalt ernæret Marsvin.

P. B. Prolifererende Brusk.
D. B. Degenereret traadfattig Brusk.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
N. Kn. Nydannede Knogletrabekler.
O. Osteoblastem.
B. E. Bruskexoplasma.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

Fig. 8

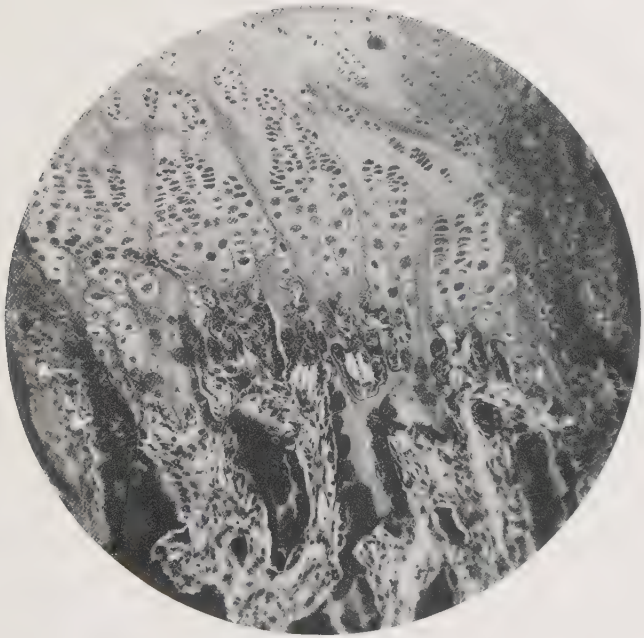


Fig. 8.

Epiphyse hos normalt ernæret Marsvin.

P. B. Prolifererende Brusk.
D. B. Degenereret traadfattig Brusk.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
N. Kn. Nydannede Knogletrabekler.
O. Osteoblastem.
B. E. Bruskexoplasma.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

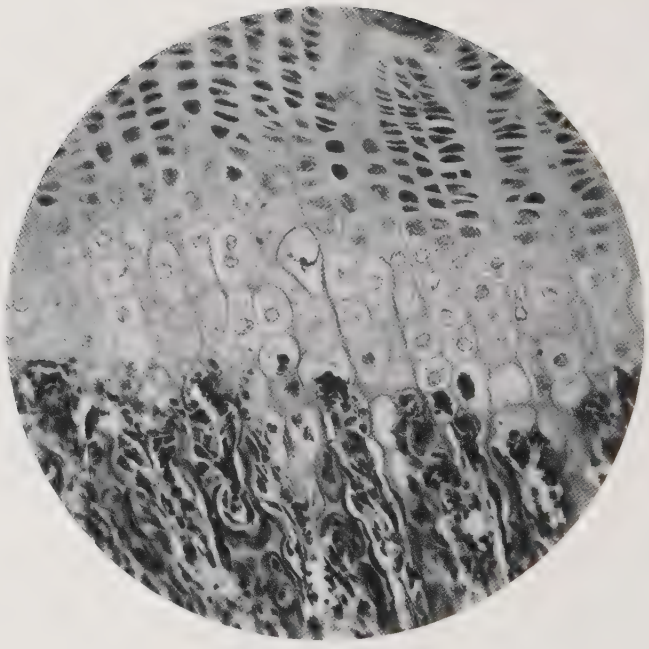


Fig. 9.

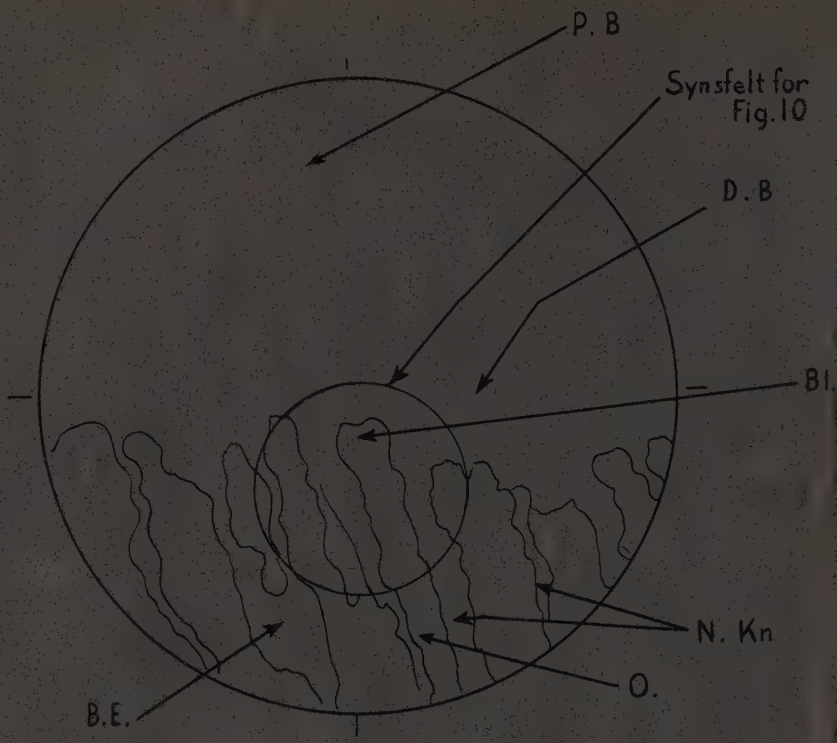
Enchondral Ossification i Epiphysen hos 4 Uger gammel, normalt ernæret Rotte.

P. B. Prolifererende Brusk.
D. B. Traadfattig Brusk i stærk Degeneration.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
N. Kn. Nydannede Knogletrabekler.
O. Osteoblastem.
B. E. Bruskexoplasma.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

Fig. 9

Fig. 9



Endothelcelle i et Kapillær vokser kraftigt og derved faar Form som en protoplasmarig Klump, der af *Häggqvist* benævnes den »*periostale Blastemtap*« (Fig. 10). Paa det Sted, hvor denne Blastemtap kommer i Kontakt med Brusken, resorberer den dennes Exoplasma og Chondrin og trænger paa denne Maade ind i det nærmeste Endoplasmaomraade, hvor den atter fortrænger og fagocyterer det degenererede Endoplasma og udfylder hele det Rum, som dette indtog. Fra Blastemtappen opstaar nu forskellige Former af mesenchymalt Væv; denne Proces indledes med, at Kærnen deler sig, saaledes at der opstaar en mangekærnet Protoplasmamasse, i hvis Midte der fremtrænger en Forlængelse af Kapillærets Lumen, fyldt med Blodlegemer. Fra selve Protoplasmamassen uddifferentieres nu en Endothelcelle, der omgiver det blodlegemefyldte Lumen, medens Protoplasmamassen iøvrigt sønderslittes i embryonale Bindevævsceller, af hvilke det mest perifere Lag, der ligger helt ud til Resterne af Bruskexoplasmaet, danner et Osteoblastem langs med dette. Den periostale Blastemtap trænger nu frem mod nye Bruskendoplasmaomraader, og paa den Maade breder Processen sig videre. Osteoblastemet er altsaa en sammenhængende Protoplasmamasse, i hvilken man kan erkende nogle mørkere farvede Partier, der ligger lige omkring Kærnerne, Endoplasmaomraaderne, og en lysere hyalint udseende Masse, Exoplasmaet, saaledes at det i Præparaterne ofte kan se ud som en Cellerække langs Bruskexoplasmaet. I Osteoblastemets Exoplasma aflejres Collagen og Kalksalte, hvorved Forbindelserne mellem Endoplasmagebeterne omdannes til protoplasmaholdige Kanaler, Primitivkanaler; Endoplasmaomraaderne kommer efterhaanden til at ligge længere fra hinanden, dels fordi Exoplasmaet tiltager i Mængde, dels fordi nogle Endoplasmaomraader ganske kan forvandles til Exoplasma. Det embryonale Bindevæv og Kapillærslyngen ligger nu tilbage i Hulrummet i den dannede Knogle, det Hulrum, man benævner det primære Marvrum.

Samtidig med, at Processen som omtalt skrider frem og paa den Maade danner nyt Knoglevæv, sker der en Nedbrydning af det først dannede, hvorved man ser Optræden af mangekærnede »Celler«, »*Osteoclaster*«. Disse blev først iagttaget af *Robin* (1849), der benævnede dem »Myeloplaxer«; deres Forbindelse med Knogleresorptionen blev dog først erkendt af *Lovén* (1863) og *Kølliker* (1873); man opfattede dem tidligere som Aarsagen til Nedbrydningen, idet man tillagde dem Evne til ligefrem at bortæde Knoglevævet, deraf

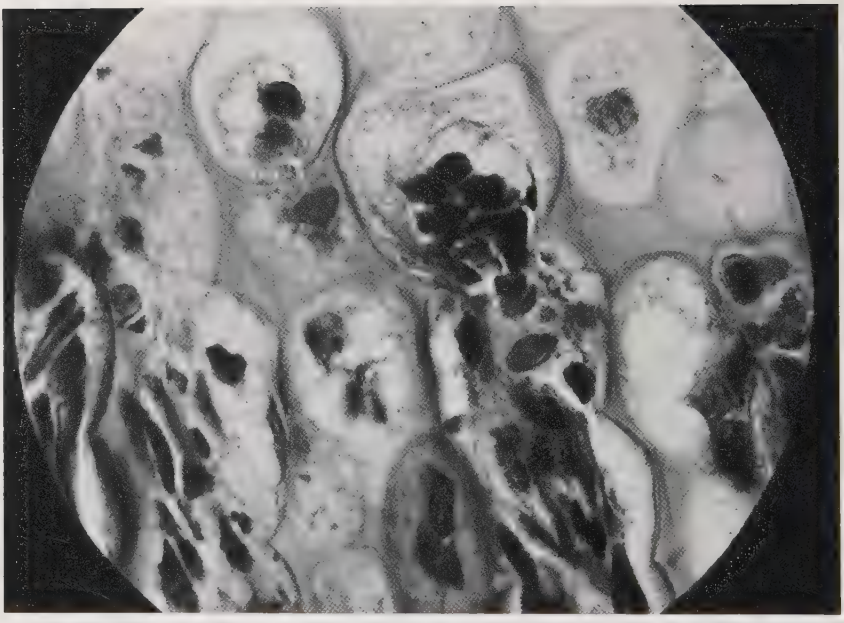


Fig. 10.

Samme Præparat som Fig. 9.

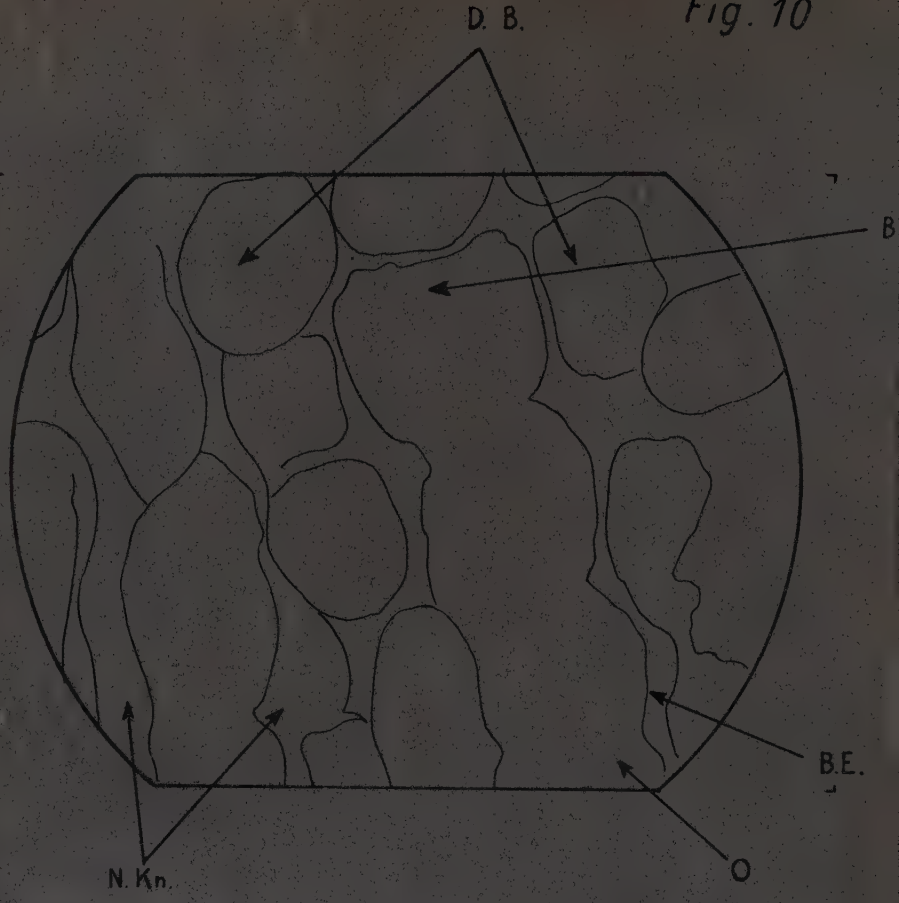
Enchondral Ossification i Epiphysen hos 4 Uger gammel, normalt ernæret Rotte.

D. B. Traadfattig Brusk, stærkt degenereret.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
N. Kn. Nydannede Knoglebjælker.
O. Osteoblastem.
B. E. Bruskexoplasma.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Fig. 10

Fig. 10



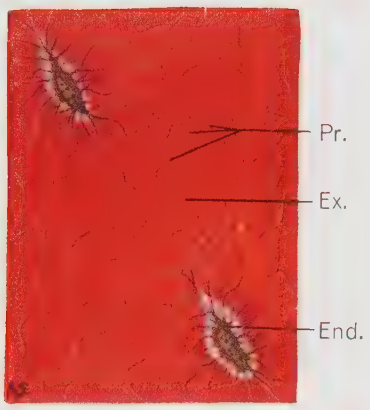


Fig. 11.

En færdigdannet Knoglebjælke med 2 »Osteocyter«, fra hvilke man kan følge Endoplasmaudløbere et Stykke ud i Primitivkanalerne. Lige omkring Endoplasmaet (»Knoglecellen«) ses en Bræmme af hyalint Exoplasma uden Kalk og Collagen; denne Bræmme gennemfures af Endoplasmaudløberne.

End. Endoplasma med Kærne.
Ex. Exoplasma med Collagen.
Pr. Endoplasmaanastomoser (Primitivkanaler).

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

deres Navn. Paa denne Maade forklarede man ogsaa det Faktum, at man som oftest — dog ikke altid — træffer disse »Osteoclaster« liggende i Hulrum i Knoglen, de »*Howshipske Lakuner*«, som man tænkte sig direkte udgnavede ved Osteoclasternes knoglenedbrydende Virksomhed. Som Tegn paa denne Funktion opfattede man desuden de »*Pommerske Stave*«, en Besætning af fine traadformede Forlængelser, der sidder paa den Side af »Osteoclasten«, der vender ind mod Knoglen.

Ifølge *Häggqvist* er disse »Osteoclaster« imidlertid ikke Aarsagen til Knogleopløsningen, de er derimod selve Slutstadiet af en lokal Knogleopløsningsproces. Naar en Knoglebjælke er dømt til Nedbrydning, forstørres dens Endoplasmaomraader paa Exoplasmaets Bekostning, og der kan da tillige optræde amitotiske Kærnedelinger (Fig. 12). Samtidig forsvinder Collagenet og Kalksaltene fra Exoplasmaet; derved fremtræder Protoplasmaet (Endo- og Exo-plasma) »umaskeret« og kommer paa den Maade mikroskopisk til at ligne store, mangekærnede Protoplasmaklumper, i hvilke man til at begynde med kan skelne fine Septa, der skiller de enkelte Endoplasmaomraader fra hinanden og fra Exoplasmaet (Fig. 13). Senere er dette dog ikke Tilfældet, og vi faar da det mikroskopiske Billede af en mangekærnet Kæmpecelle liggende i en Lakune i selve Knoglesubstansen (Fig. 14—15). Det er altsaa disse »demaskerede Protoplasmaomraader«, der tidligere betragtedes som Bengnavere, »Osteoclaster«, medens de Lakuner, hvori de ligger, opfattedes som udgravede ved »Osteoclasternes« Virksomhed. Opløsningsprocessen foregaar altsaa i Virkeligheden intraprotoplasmatisk og ikke paa Overfladen af bengnavende Celler.

Hvad de ovenfor omtalte »Pommerske Stave« angaar, opfattes de efter *Häggqvist* slet og ret som Endoplasma-anastomoser, der normalt ligger i Primitivkanalerne mellem Knogleendoplasmaomraaderne, og som nu, da Vævet demaskeres, fremtræder tydeligt (Fig. 12—13); desuden kan man i vel fixerede Præparater se disse Endoplasmaudløbere strække sig ind i det umaskerede Knoglevæv, og det er herved, de danner Billedet af de »*Pommerske Stave*«.

Efter endt Knogleopløsning deles de mangekærnede Protoplasmaklumper og bliver til Bindevæv af embryonal Karakter; denne Søndersplittelse foregaar uregelmæssigt, hvorfor man kan finde» Osteoclaster« liggende frit i Bindevævet i nogen Afstand fra Knoglevævet (Fig. 16).

Ved Opløsning af Collagenet i de collagenholdige Vævs Exoplasma

ser vi Side om Side med de ved Hansenfarvningen (Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) stærkt rødt farvede Fibriller en Mængde glinsende røde Korn; disse Korn er Rester af henfaldne, collagene Fibrilbundter (Fig. 17). Et saadant kornet Henfald af Collagenet (»körniger Zerfall«) kan man efter *Häggqvist* hyppigt iagttage i den normale Udvikling, hvorfor det ogsaa efter denne Forskers Anskuelse maa betragtes som en physiologisk Proces, der beror paa ændret mekanisk Paavirkning af de collagenholdige Væv.

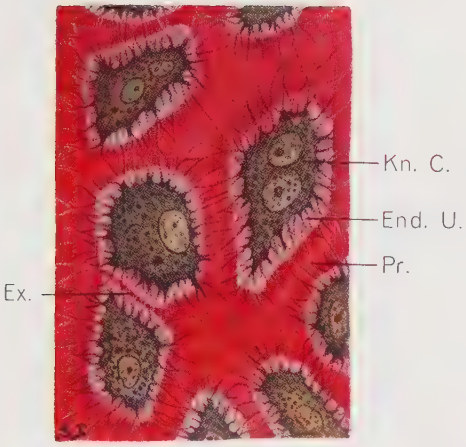


Fig. 12.

Begyndende Knogleopløsning hos en ung Kat.

Endoplasmaomraaderne bliver større; der optræder amitotiske Kærnedelinger.

Kn. C. »Knoglecelle« med to Kærner.
End. U. Endoplasmaudløbere.
Pr. Primitivkanal.
Ex. Exoplasmarest med Collagen.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

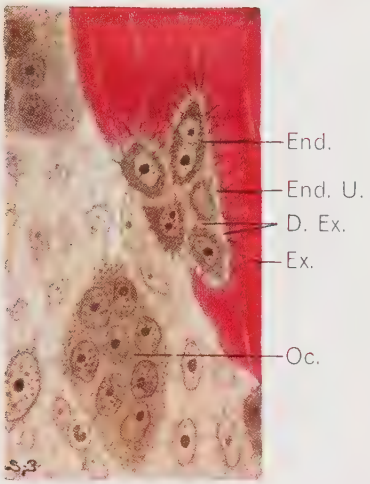


Fig. 13.

Knogleopløsning hos en ung Kat.

Collagenet og Kalken forsvinder fra Exoplasmaet, hvorved ses Optræden af de »demaskerede Protoplasmaomraader«.

End. Endoplasma med to Kærner.
End. U. Endoplasmaudløber.
D. Ex. Exoplasma efter Opløsning af Collagenet.
Ex. Exoplasma med Collagen.
Oc. »Osteoclast« frit i Bindevævet.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

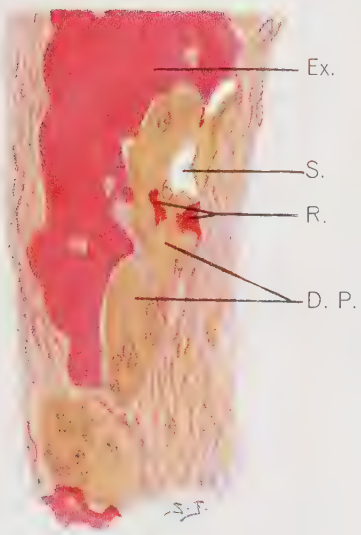


Fig. 14.

Knogleopløsning hos en ung Kat.

Ex. Knogleexoplasma.
D. P. Demaskeret Knogleprotoplasma (= »Osteoclast«).
R. Rester af Knogleexoplasma i »Osteoclasten«s Indre.
S. Saftrum.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

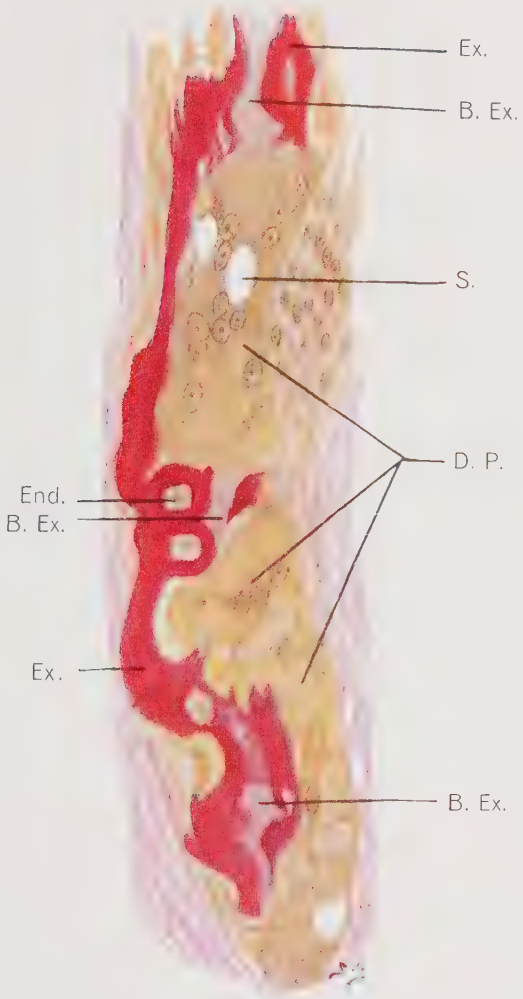


Fig. 15.

Knogleopløsning hos en ung Kat.

»Kæmpecellen« udfylder ganske Knoglebjælkens Kontur.

Ex. Knogleexoplasma med Collagen.
End. Knogleendoplasma (»Celle«).
B. Ex. Rester af Bruskexoplasma.
D. P. Demaskeret Knogle- og Bruskprotoplasma (»Osteoclast«).
S. Saftrum.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

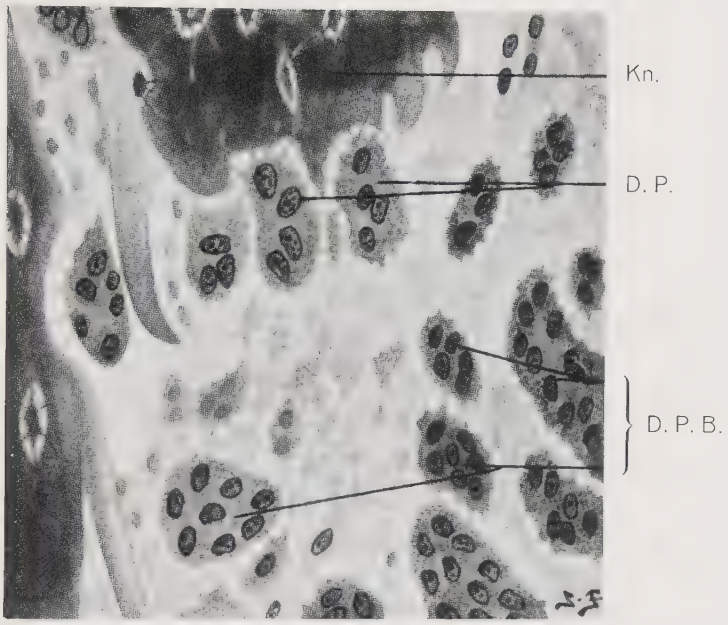


Fig. 16.

Slutstadiet af Knogleopløsningsproces hos en ung Kat

Kn. Knoglevæv.
D. P. »Osteoclaster«.
D. P. B. »Osteoclast«-Rester frit i Bindevævet.

(Efter Häggqvist).

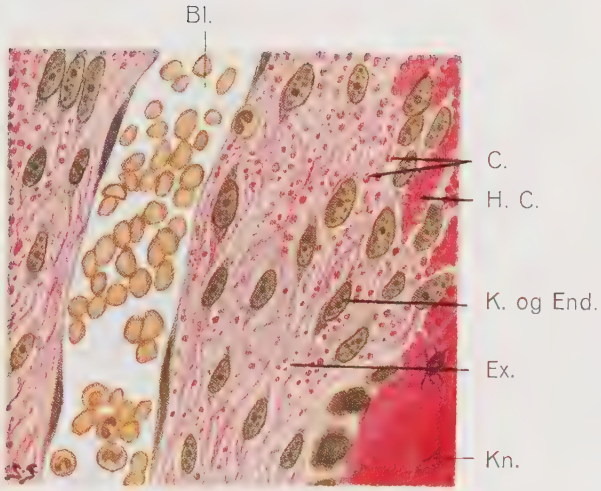


Fig. 17.

Collagenopløsning hos en ung Kat. Collagenet ses at være i »kornet Henfald«.

Kn.	Knoglevæv.
Bl.	Blodkar.
Ex.	Exoplasma.
H. C.	Henfaldende Collagen.
C.	Collagenkugler.
K. og End.	Kærne og Endoplasma.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre).

(Efter Häggqvist).

EGNE UNDERSØGELSER

TEKNIK

TIL Undersøgelserne over Fracturhelingen er som omtalt valgt Fibula og som Forsøgsdyr Marsvin og hvide Rotter, idet Marsvinene er anvendte til de Forsøg, der angaar C-Vitaminet, medens Rotterne er anvendte til de øvrige Forsøg, nemlig de, der angaar A- og D-Vitaminet samt B-Vitaminkomplexet.

Dyrene opereres alle med den tidligere beskrevne Fracturtang paa venstre Bagben, og der udtages Dyr til Undersøgelse, i Begyndelsen med 3 Dages Mellemrum, senere med 4 Dages Mellemrum og endelig til sidst med 5 Dages Mellemrum, saaledes at der undersøges Dyr 4—7—10—14—18—22—26—30—35—40—45 og 50 Dage efter Operationen. De udtagne Dyr dræbes (de ætheriseres ihjel), underkastes den sædvanlige Sectionsundersøgelse, hvorved man tillige dissekerer sig ind til den opererede Knogle og undersøger denne omhyggeligt med Henblik paa Fracturens Sæde, Callus' Størrelse og Konsistens, samt Mobiliteten paa Fracturstedet. Tillige gøres denne Knogle til Genstand for mikroskopisk Undersøgelse.

Selvom det kan lyde meget besnærende at undersøge den læderede Knogle røntgenologisk, er dette dog ikke gjort i mine Forsøg, da denne Metode ved en Række Kontrolundersøgelser *), som jeg foretog med dette for Øje, viste sig ganske uegnet til Formaalet. Jeg fotograferede dels døde, dels levende Rotter, som jeg umiddelbart i Forvejen med min Fracturtang havde bibragt en Fractur af venstre Fibula. Røntgenbillederne viste imidlertid ikke Tilstedeværelsen af nogen Fractur; ved den umiddelbart efter Fotograferingen foretagne Section viste venstre Fibula sig dog at være Sæde for en Fractur uden Dislocation. For Bedømmelsen af Callus er disse Undersøgelser heller ikke suffi-

*) For al Imødekommenhed til Hjælp ved Bedømmelsen af Røntgenbillederne takkes Chefen for Rigshospitalets Røntgenklinik Docent, Dr. med. P. Flemming Møller.

ciente, idet vi først i de senere Stadier, naar Callus indeholder Kalk og derved giver Skygge paa Røntgenpladen, kan vente at faa noget Resultat. Alt dette følger ogsaa selvfølgeligt deraf, at Fibula hos Rotten er saa overmaade spinkel, at Røntgenundersøgelserne derved mister deres Værdi.

Teknikken for Præparationen til Mikroskopi er følgende:

Der fixeres i Formol-Sublimat (Formaldehyd 20 % tilsat Sublimat til Mætning — efter *Häggqvist*) c. 24 Timer, hvorefter decalcineres delvis i Salpetersyre (5 %). Der indsmeltes i Parafin, da Celloidinpræparater ikke egner sig for Studium af Detailler; derefter skæres paa sædvanlig Maade Snit paa 5—10 μ's Tykkelse, og Præparaterne behandles nu med Jodalcohol (Sol. Jod. spir. gr. 3, Alcohol 70 % gr. 100) og Natriumthiosulfat (2 %), hvorpaa de farves. Af Farvemetoder er anvendt:

1) *Hansens* Farvemetode med Jærntrioxyhæmatin og paafølgende Efterfarvning med Syrefuchsin Pikrinsyre, en Farvning, der navnlig er fortrinlig, naar det gælder om at bedømme Vævenes Indhold af Collagen, idet dette paa denne Maade farves intensivt rødt.

2) Der er desuden anvendt Farvning med Hæmalun-Eosin (Hæmatoxylin gr. 1, ren Kalialun gr. 50, Natriumjodat gr. 0,2, Aqua dest. gr. 1000), en Farvemetode, hvorved navnlig Kalkindholdet i Knoglerne lader sig bedømme. Objecterne er ved denne sidste Farvemetode noget tilbøjelige til at falde af Glassene, hvorfor de kan fixeres til disse ved Anvendelsen af en tynd Opløsning af Celloidin, inden de farves.

3) Til Bedømmelsen af Chondrinindholdet i Vævene er anvendt Methylenblaat (1/2 %) og derpaa følgende Efterfarvning med Syrefuchsin Pikrinsyre.

4) Til Undersøgelse af Knogleendoplasmaet og dets Anastomoser, specielt ved de rachitiske Knogler og desuden for Tændernes Vedkommende til Undersøgelse af de Tomes'ske Kanaler, anvendes *Schmorls* Farvemetode med Thionin Pikrinsyre.

Endelig maa anføres et Par Bemærkninger til Motivering af den Rækkefølge, i hvilken der i dette Arbejde gøres Rede for de foretagne Undersøgelser. Undersøgelserne angaaende C-Vitaminmangelen beskrives først, da de Iagttagelser, man har angaaende Fracturhelingen hos Individer, lidende af C-Hypovitaminose, Scorbut, er de ældste; som Indledning til disse Undersøgelser maa da omtales Fractur-

helingens Forløb hos det normalt ernærede Marsvin. I naturlig Rækkefølge efter Undersøgelserne angaaende C-Vitaminet følger Beskrivelsen af Undersøgelserne angaaende den anden vandopløselige Ernæringsfaktor, B-Vitaminkomplexet, som Indledning til hvilken maa gøres Rede for Fracturhelingens Forløb hos den normale Rotte. A- og D-Vitaminet, de fedtagtigt-opløselige Ernæringsfaktorer, beskrives naturligst i Sammenhæng, da de først sent blev adskilte som 2 forskellige Faktorer (*Mac Collum og Medarbejdere* [174-176] (1922)). Endelig følger som naturlig Afslutning Beskrivelsen af de Forandringer i Fracturhelingsprocessen, der foraarsages ved Behandling med store, toxiske Doser af D-Vitaminet.

Til Undersøgelserne paa Marsvin er anvendt Dyr, der, naar de stilles paa Forsøg, vejer omkring 200 gr. De ernæres alle med Instituttets sædvanlige C-vitaminfri Kost, der bestaar af:

Knuste Havregryn	50 %
Hvedeklid	24 %
Skummetmælkspulver (opvarmet til 110° i 2 Timer i 1 cm tykt Lag)	15 %
Smørfedt	10 %
Kogsalt	1 %

hvortil C-Vitaminet gives i Form af Appelsinsaft. Som Tillæg for de Dyr, der skal ernæres normalt (Kontroldyrene), anvendes Appelsinsaften i en Dosis af 4 cm^3 daglig, medens de Dyr, hvis Kost skal være insufficient med Hensyn til C-Vitamin, faar Appelsinsaft i Doser paa $^1/_4$ cm^3 daglig. Dyr, der overhovedet ingen Appelsinsaft faar, anvendes kun til Refracturforsøg, da disse Dyr dør af Scorbut, inden der kan blive Tale om nogen egentlig Fracturheling. Disse Refracturforsøg skal jeg senere nærmere beskrive (p. 179).

Dyrene opereres alle med Fracturtangen efter en Forperiode, hvis Længde bestemmes af de scorbutiske Dyr, idet Operationen finder Sted, saa snart disse frembyder de første kliniske Tegn paa Scorbut, hvilket i mine Forsøg har varet c. 3 Uger.

Dyrene er opstillede i 2 Grupper, saaledes at Dyrene i den ene af disse faar det insufficiente Tillæg af C-Vitamin ($^1/_4$ cm^3 Appelsinsaft), medens Dyrene i den anden faar de sufficiente Tillæg (4 cm^3 Appelsinsaft), og der dræbes da Dyr paa de tidligere omtalte Dage efter Operationen; paa denne Maade ledsages ethvert scorbutisk Dyr af et tilsvarende Kontroldyr.

FRACTURHELINGEN HOS DET NORMALE MARSVIN

Undersøgelserne over Fracturhelingen hos det normalt ernærede Marsvin omfatter ialt 27 Dyr, opstillede paa den beskrevne Maade. For at lette Oversigten over det saaledes fremkomne Forsøgsmateriale hidsættes et Skema herover.

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Ope-rationen
49	21 Dage	220 gr	260 gr	267 gr	4
50	—	222 —	263 —	270 —	4
51	—	196 —	226 —	248 —	7
52	—	208 —	244 —	253 —	7
53	—	190 —	276 —	286 —	10
54	—	236 —	302 —	352 —	10
55	—	224 —	295 —	340 —	10
56	—	182 —	246 —	262 —	14
57	—	198 —	246 —	326 —	18
58	—	206 —	272 —	285 —	18
59	—	200 —	296 —	335 —	18
60	—	210 —	298 —	338 —	18
61	—	210 —	292 —	342 —	22
62	—	206 —	290 —	338 —	22
63	—	188 —	238 —	332 —	22
64	—	194 —	246 —	330 —	22
65	—	243 —	330 —	412 —	26
66	—	235 —	310 —	396 —	26
67	—	184 —	248 —	317 —	30
68	—	220 —	292 —	350 —	30
69	—	187 —	253 —	362 —	35
70	—	208 —	272 —	358 —	35
71	—	198 —	212 —	308 —	40
72	—	204 —	264 —	344 —	40
73	—	250 —	317 —	436 —	40
74	—	240 —	319 —	430 —	40
75	—	184 —	245 —	314 —	50

KASUISTIK

Dyr Nr. 49, 50. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 4 Dage efter Operationen.

Fracturenderne findes ved Sectionen med en blød, langstrakt, moderat Fortykkelse. Fracturen er fuldstændig løs, og der paavises omkring selve Fracturstedet et ret betydeligt Hæmatom, tillige med en Del Blødning ud i Muskulaturen.

Ved Mikroskopi ses en meget betydelig Fortykkelse af Periostet, en Fortykkelse, der er størst i umiddelbar Nærhed af Fracturstedet, men som iøvrigt strækker sig ret langt bort paa begge Sider af dette som en Kappe udenom Knoglen; tillige strækker det sig ind imellem Fracturenderne, hvor der sine Steder ogsaa findes Netværk af Fibrin samt necrotiske Klumper som Rester af Fracturhæmatomet.

Den omtalte Fortykkelse udgaar kun fra Cambiumlaget, medens Adventitia ligger passivt som en Bindevævsmembran udenom. Ligeledes forefindes — omend i ringere Grad — en Fortykkelse af Endostet i umiddelbar Nærhed af Fracturstedet samt visse Forandringer i selve Marven; disse Reaktioner, der ligeledes findes i umiddelbar Nærhed af Fracturstedet, er her særdeles skarpt afgrænsede fra den øvrige normale, hæmatopoetiske Marv.

Fortykkelsen af Periost og Endost samt Forandringerne i Marven bestaar af et overordentlig stærkt vasculariseret Granulationsvæv med store tætliggende Endoplasmaomraader, hvori ses en Del Mitoser. Ejendommeligt for dette Granulationsvæv er endvidere dets rigelige Indhold af collagene Fibriller, der dels ligger spredte i Vævet, dels ligger i Bundter, større og mindre, i hvilke en Del af Granulationsvævets Endoplasmagebeter, der her mere antager Karakter af Bindevævsendoplasma, indesluttes, medens de yderste Ender af disse Bundter taber sig ligesom en Kost i det udifferentierede Bindevæv. Nogle af Vævets øvrige Endoplasmaomraader ligger som et Osteoblastem langs de collagene Bundter.

Der findes ingen Tegn til Forkalkning imellem det her omtalte Granulationsvævs collagene Fibriller, ejheller paa de Steder, hvor disse ligger i Bundter.

Vævet i selve Fracturenderne viser Tegn paa begyndende Necrose i en smal Zone ligeved Fracturlinien, hvor Knoglecndoplasmaomraadernes Evne til at modtage Farve er nedsat; langs Fracturenderne findes, paa de Steder hvor de ikke er necrotiske, en Del Resorptionslakuner.

Dyr Nr. 51, 52. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 7 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en ret betydelig, nogenlunde blød Fortykkelse i vid Udstrækning omkring Fracturstedet, selvom Fracturen endnu paa dette Tidspunkt er fuldstændig løs.

Ved Mikroskopien paavises ligeledes en betydelig Fortykkelse af Periostets Cambiumlag og af Endostet samt Forandringer i den Del af Marven, der ligger ud imod Fracturstedet. Fortykkelsen i Periostets Cambiumlag strækker sig meget langt bort paa begge Sider af Fracturlinien og opnaar sin største Tykkelse ca. 2 mm. fra denne. Ind mellem Fracturenderne findes stadig enkelte necrotiske Vævstjavser.

Fortykkelsen af Periostets Cambiumlag saavel som Forandringerne i Marven og Endostet bestaar af et stærkt vascularisered, udifferentieret Bindevæv med talrige collagene Fibriller, der ligger ordnede i ret svære Bundter, hvori indesluttes en Del Endoplasmaomraader; disse Bundter omgives af særdeles talrige, rundagtige Endoplasmagebeter. Et Stykke fra Fracturlinien, paa begge Sider af denne, omkring det Sted, hvor den periostale Fortykkelse naar sin største Intensitet, gaar de beskrevne collagene Bundter over i virkelige osteoide Bjælker, der her ligger i et tæt Netværk; disse osteoide Bjælker er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem; i nogle af Bjælkerne er Endoplasmaomraaderne ret talrige og store, medens Exoplasmaet tilsvarende er forholdsvis sparsomt.

Nogle Steder i den periostale Fortykkelse — lige ud for Fracturlinien — findes Partier, hvor Endoplasmaomraaderne er store, tætliggende, ganske uordnede, med sparsomt Exoplasma; disse Partier, der maa opfattes som Overgangsstadium til traadfattig Brusk (Chondroid), i hvilken dog Exoplasmaet endnu indeholder en Del collagene Fibriller, er tillige yderst fattige paa Chondrin; de er særdeles vel afgrænsede fra det øvrige, ovenfor beskrevne Væv.

De osteoide Bjælker er paa dette Tidspunkt for største Delen ret vel forkalkede.

I Fracturenderne findes Vævet paa dette Tidspunkt necrotisk, idet Knogleendoplasmaet nu ganske har mistet sin Evne til at lade sig farve; der ses langs disse Fracturender — paa Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret — en Del Resorptionslakuner.

Dyr Nr. 53, 54, 55. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 10 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en betydelig, tenformet Callussvulst af bruskagtig Konsistens; den strækker sig langt bort paa begge Sider af Fracturstedet. Fracturen holder paa dette Tidspunkt ret godt sammen, selvom der endnu findes en betydelig fjedrende Mobilitet.

Ved Mikroskopi ses paa dette Tidspunkt et Billede, der er mere broget end paa de tidligere Stadier. Vi genser den nævnte betydelige Fortykkelse med Sæde i Periostets Cambiumlag, og der kan tillige paavises Forandringer i Marvhulen lige ved Fracturstedet og Fortykkelse af Endostet her.

De nævnte Fortykkelser bestaar overvejende af osteoide Bjælker, næsten overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem. I nogle af disse osteoide Bjælker er Endoplasmaomraaderne talrige, store og tætliggende, medens Exoplasmaet tilsvarende er relativt sparsomt. Andre af de osteoide Bjælker ligner i Strukturen mere det normale spongiøse Knoglevæv, og atter andre udviser noget løsere Struktur, hvorved man tydeligt kan se deres Opstaaen ved Sammenflyden af de collagene Fibriller. I de primære Marvrum ses stærkt vasculariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv og — som nævnt — de fleste Steder et veludviklet Osteoblastem.

Brusken i den periostale Callus forekommer paa dette Tidspunkt i noget større Mængder end tidligere; den ligger flere Steder vel afgrænset, medens den andre Steder gaar jævnt over i Bindevævet som Chondroid, idet Endoplasmaomraaderne her er større og mere tætliggende end i det normale Bindevæv. I Bruskexoplasmaet forekommer en Del collagene Fibriller. Langs Periferien af Bruskpartierne paavises endnu ingen Tegn paa Forbening. Brusken findes i alle Præparaterne lejret udfor selve Fracturlinien.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er paa dette Tidspunkt ret vel fremskredne.

Knoglevævet i den yderste Del af Fracturenderne er necrotisk; langs Kanterne paa de Steder, hvor dette ikke er Tilfældet, findes imidlertid talrige Resorptionslakuner, ligesom i de Haverske Kanaler, der ligger lige ud imod Fracturstedet.

Dyr Nr. 56. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbt 14 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en ganske betydelig Callussvulst, hvis Konsistens er som Bruskens; den strækker sig nu ikke mere fuldt saa langt bort fra Fracturlinien som tidligere. Mobiliteten paa Fracturstedet er aftaget kendeligt, saaledes at der kun er Tale om en ret moderat fjedrende Bevægelighed. Paa dette Tidspunkt kan man tillige i Muskulaturen omkring Fracturen paavise en ret velafgrænset, homogen, fast-elastisk Intumescens, af gulligh vid Farve, fastsiddende paa den fracturerede Knogle, dog saadan at man uden at lædere denne kan skrælle Intumescensen af.

Ved Mikroskopi kan man paa nærværende Tidspunkt iagttage, at den ved Sectionen paaviste Callussvulst overvejende bestaar af osteoide Bjælker, der nu danner et tæt Netværk. Disse osteoide Bjælker ligger saavel periostalt som endostalt; den endostale Masse er dog af meget moderat Størrelse. Sine Steder er Endoplasmaomraaderne i disse osteoide

Bjælker endnu forholdsvis store og tætliggende med relativt sparsomt Exoplasma; de fleste Steder ligner Bjælkerne dog normalt spongiøst Knoglevæv; ligesom i dette indeholder Exoplasmaet rigeligt Collagen. Bjælkerne er beklædte med et Osteoblastem, der næsten overalt er veludviklet, kun enkelte Steder noget mere sparsomt. I de primære Marvrum mellem de osteoide Bjælker findes rigt vasculariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv.

Brusken findes nu i omtrent samme Mængde som ved Slutningen af forrige Stadium; der findes kun enkelte collagene Fibriller i Exoplasmaet i denne traadfattige Brusk, der til Gengæld indeholder rigeligt Chondrin. Endoplasmaomraaderne i Brusken ordner sig ikke i »Søjler«, de er flere Steder i Udkanten af Bruskpartiet store, vacuoliserede med skrumpne Kærner, og der findes tillige her i Exoplasmaet en Del Kalk. Man kan nu iagttage, hvorledes Blastemtappe og Kapillærslynger fra de primære Marvrum vokser ind i Bruskendoplasmaet og bringer Kærnerne her til helt at forsvinde; disse Nedbrydningsprocesser i Brusken foregaar navnlig langs den Side, der vender ind imod Fracturlinien. Man kan tillige paavise, at de nydannede osteoide Bjælker i det Gebet, hvor dette foregaar, og hvor vi derved har faaet dannet Osteoblastem langs Bjælkerne, er forbenede paa Ydersiden, medens de centralt endnu indeholder Rester af Bruskexoplasma; disse endnu til Dels ufærdige osteoide Bjælker gaar jævnt over i de allerede færdigdannede.

De osteoide Bjælker er næsten overalt godt forkalkede; delvis forkalkede er kun de før beskrevne Bjælker i Randen af Bruskvævet, idet hele det centrale Parti i disse er forkalket, medens der mellem dette og Osteoblastemet ligger en tynd Bræmme af uforkalket osteoidt Væv.

Den ved Sectionen omtalte Intumescens udenom Fracturstedet bestaar af et collagenrigt Bindevæv, hvor Collagenet ligger i meget spredte Fibriller uden Tendens til at samle sig i Bundter; det er iøvrigt stærkt vascula riseret og navnlig præget af et betydeligt Ødem, hvorved det mikroskopisk nærmest ligner det Bindevæv, man normalt finder i Navlesnoren.

Ogsaa paa dette Tidspunkt er det yderste Stykke af Fracturenderne necrotisk med ufarvede Endoplasmaomraader. I de Haverske Kanaler, der støder lige op til dette necrotiske Gebet, ses en Del Resorptionslakuner; man kan tillige paavise demaskerede Protoplasmaomraader, der paa alle Sider er omgivne af Knoglevæv (»intracorticale Osteoclaster.« Jvfr. p. 127.)

Dyr Nr. 57, 58, 59, 60. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 18 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en betydelig, tenformet, ret fast Callussvulst omkring Fracturstedet; den er noget mere affladet end ved Slutningen af forrige Stadium; Mobiliteten er aftaget betydeligt, saaledes at der kun er en ganske ubetydelig Fjedren paa Fracturstedet. Man ser ogsaa paa dette Tidspunkt udenfor Callus, i Muskulaturen omkring Fracturstedet, den tidligere omtalte ret velafgrænsede Intumescens.

Ved Mikroskopi ses paa indeværende Tidspunkt, at den ved Sectionen paaviste Callus næsten udelukkende bestaar af osteoide Bjælker i et tæt Netværk; disse Bjælker ligger saavel periostalt som i Marvhulen, hvor de dog kun forekommer i ringere Mængde.

De osteoide Bjælker er næsten overalt opbyggede som normale Spongiosabjælker med smaa Endoplasmaomraader, der ligger langt fra hinanden, samt dertil svarende rigeligt Exoplasma; kun enkelte Steder er Endoplasmaomraaderne noget større, mere tætliggende. Næsten overalt er de osteoide Bjælker beklædte med et veludviklet Osteoblastem, idet dette kun enkelte Steder er noget svagere udviklet. Der findes en Del Resorptionslakuner, der navnlig lokaliserer sig til Callusmassens Periferi. Marven i de primære Marvrum bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt kapillariseret.

Der findes en Del Brusk i Callus, omend i ringere Mængde end ved Slutningen af forrige Stadium; den har stadig den samme Tilbøjelighed til at lejre sig udfor selve Fracturlinien. Brusken, der er fattig paa Collagen, indeholder en Del Chondrin, og der findes desuden i Exoplasmaet en Del Kalkaflejringer. Endoplasmaomraaderne i Brusken er store, vacuoliserede med smaa, pyknotiske Kærner; man kan heller ikke paa dette Stadium erkende nogen »Søjleanordning«. Der foregaar overalt livlig Nedbrydning af Bruskendoplasmaomraaderne, navnlig langs hele den Kant af Brusken, der vender ind imod den øvrige Callus, idet Blastemtappe med Kapillærslynger vokser ind fra de primære Marvrum; denne Fremvoksen følger ikke nogen bestemt Linie, den er derimod uhyre forskelligt fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Kant. Længst fremme er disse Nedbrydningsprocesser paa den Bruskflade, der vender ind mod Callusmassens Centrum.

De osteoide Bjælker er overalt godt forkalkede; langs Randen af Bruskomraadet er de dog ikke forkalkede i deres Helhed, men kun i de centrale Partier; mellem disse centrale forkalkede Partier og Osteoblastemet ligger en tynd Bræmme uforkalket osteoidt Væv, ligesom man nogle Steder her kan paavise en Del Bruskexoplasma i Bjælkernes Midte.

Den tumorlignende Intumescens, som man ved Sectionen fandt udenom Fracturstedet, bestaar af Bindevæv med spredte collagene Fibriller, stærkt vasculariseret og Sæde for betydeligt Ødem, saaledes at Billedet paa dette Tidspunkt nøje svarer til Billedet af dette Væv ved Slutningen af forrige Stadium.

Fracturenderne af den oprindelige Knogle er necrotiske med ufarvede Endoplasmaomraader i deres yderste Partier. Enkelte Steder er Collagenets Evne til at modtage Farve noget ringere, og det udgør en mindre homogen Masse; lige udenom det necrotiske Knoglevæv er der aflejret nyt levende Knoglevæv med godt farvede Endoplasmaomraader. Resorptionslakuner paavises yderst sparsomt i de Haverske Kanaler i de Dele af Knoglen, der endnu har bevaret deres Vitalitet, og der findes tillige inde i selve Corticalis enkelte demaskerede Protoplasmapartier (»intracorticale Osteoclaster«).

Dyr Nr. 61, 62, 63, 64. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 22 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en tenformet Callusfortykkelse, der er endnu mere affladet end efter forrige Stadium. Callusfortykkelsen er nu ganske fast. Paa dette Tidspunkt lykkes det ikke mere at paavise Mobilitet paa Fracturstedet, og den paa de tidligere Stadier omtalte tumorlignende Intumescens i Muskulaturen kan man fra indeværende Tidspunkt heller ikke længere erkende.

Ved Mikroskopien iagttages paa dette Stadium, at den Callusfortykkelse, man fandt ved Sectionen, næsten ganske bestaar af osteoide Bjælker i et tæt Netværk, der ligger saavel periostalt som i Marvhulen, der paa et smalt Bælte ganske lukkes af Callus. De osteoide Bjælker er næsten overalt byggede som normale Spongiosabjælker med smaa, spredte Endoplasmagebeter; disse er kun ganske enkelte Steder lidt større og mere tætliggende. Næsten overalt findes stadig et veludviklet Osteoblastem, idet kun enkelte Bjælker ikke er beklædte med et saadant. Man kan paa dette Tidspunkt i Callus paavise en Del Resorptionslakuner, der navnlig samler sig i Callusmassens Rand og her ligger tættest lige ud for selve Fracturlinien. Marven i de primære Marvrum indeholder store Kapillærer fyldte med Blod, og bestaar iøvrigt af udifferentieret Bindevæv.

Der er stadig en Del Brusk i Callus, men Mængden af denne Brusk er dog noget ringere end efter forrige Stadium; den lokaliserer sig stadig lige udfor Fracturlinien men ligger nu tillige længere ud imod Callusmassens Periferi. Brusken viser nu i sin Helhed livlige Degenerationsfænomener med store vacuoliserede Endoplasmagebeter med smaa, pyknotiske Kærner; i Exoplasmaet findes rigeligt Chondrin og en Del Kalk-

aflejringer. Det lykkes stadig ikke at erkende nogen bestemt Anordning af Bruskens Endoplasmagebeter. Overalt er Brusken i livlig Nedbrydning, idet Blastemtappe og Kapillærer trænger frem og destruerer Exoplasmaet og paa denne Maade fortrænger de enkelte Endoplasmaomraader. Disse Blastemtappe, der kommer fra det udifferentierede Bindevæv, trænger sine Steder meget dybt ind i selve Bruskpartiet, medens de andre Steder holder sig nærmere ved Randen.

De osteoide Bjælker er næsten overalt godt forkalkede, kun i Omegnen af Bruskpartiet findes en Del Bjælker, i hvis centrale Partier man endnu kan finde Bruskexoplasma, ligesom der enkelte Steder kan paavises sparsomt uforkalket Osteoid udenpaa de iøvrigt forkalkede Bjælker.

Fracturenderne selv er necrotiske. Collagenet er sine Steder mindre homogent og udviser daarligere Modtagelighed for Farvning; Fibrillerne kan nogle Steder isoleres og har en vis Tilbøjelighed til kornet Henfald. Store Dele af den oprindelige Corticalis er forsvunden i Partier, der afgrænses skarpt af udad konkave Buer, og i de derved fremkomne Defekter findes nyt, ungt Knoglevæv, der har lagt sig lige op ad det necrotiske. Der er tillige Udskæringer, der skærer sig dybt ind i Corticalis, men i hvilke vi kun finder et tyndt Lag nyt Knoglevæv. Lige bagved det necrotiske Parti findes en Del Resorptionslakuner langs den gamle Corticalis, og der findes desuden inde i selve Knoglevævet en Del demaskerede Protoplasmapartier (»intracorticale Osteoclaster«).

Dyr Nr. 65, 66. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 26 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen paavises en særdeles moderat, meget fast, tenformet Callusfortykkelse, der nu ogsaa paa langs af Knoglen har en ret moderat Udstrækning. De tidligere iagttagne tumorlignende Intumescenser i Muskulaturen kan man heller ikke finde paa dette Tidspunkt. Det lykkes ikke at paavise abnorm Mobilitet, idet der nu er fuldstændig Fasthed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien findes den moderate Callusfortykkelse at bestaa af ret massive osteoide Bjælker, der ligger baade periostalt og i Marvhulen, der derved lukkes udfor Fracturstedet. De osteoide Bjælker er næsten overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem, idet dette kun mangler enkelte Steder, og man finder i Randen af Callus lige ud for Fracturlinien en Del Resorptionslakuner. Marven i Callusgebetets primære Marvrum er stærkt vascullariseret og bestaar iøvrigt af udifferentieret Bindevæv.

Brusken forekommer nu kun i meget moderate Mængder, idet der langs Overfladen udfor selve Fracturlinien findes en ganske smal Bræmme, der bestaar af traadfattig Brusk, hvor der i Exoplasmaet, der indeholder rigeligt Chondrin, tillige findes en Del Kalkaflejringer. Bruskens Endoplasmaomraader er store, vacuoliserede, med smaa, pyknotiske Kærner, og langs Randen ses overalt livlig Nedbrydning ved Blastemtappe og Kapillærer, der vokser ind fra de primære Marvrum i Callus. Heller ikke paa dette Tidspunkt kan man paavise nogen »Søjleanordning« af Bruskendoplasmaet.

De osteoide Bjælker er overalt godt forkalkede, men de fleste bærer dog, imellem den egentlig forkalkede Bjælke og Osteoblastemet, en smal Bræmme uforkalket osteoidt Væv. Man finder tillige omkring Bruskpartiet en Del Bjælker, i hvis Midte man kan paavise Rester af Bruskexoplasma.

Fracturenderne i den oprindelige Knogle er necrotiske i deres yderste Parti. Collagenet i dette necrotiske Omraade er mindre homogent, med noget fibrillær Struktur og Tilbøjelighed til kornet Henfald af Fibrillerne; ogsaa Kalken er til Dels ved at forsvinde her. Knoglens gamle Corticalis er flere Steder reduceret omtrent til sin halve Tykkelse med dybe Udskæringer, og man finder tillige en ret betydelig Mængde Resorptionslakuner langs

de endnu vitale Knoglepartier, ligesom der her inde i selve Knoglesubstansen paavises enkelte demaskerede Protoplasmapartier (»intracorticale Osteoclaster«).

Dyr Nr. 67, 68. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 30 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en ubetydelig Callusfortykkelse paa den læderede Knogle. Fortykkelsen er benhaard, og der er nu komplet Fasthed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien paavises, at denne moderate Callus udelukkende bestaar af massive osteoide Bjælker i et tæt Netværk, der dels ligger periostalt, dels lukker Marvhulen i et smalt Bælte lige ved Fracturstedet. Der findes nu ingen Brusk i Callus, og de osteoide Bjælkers Struktur er nu overalt ensartet, idet de er byggede som normalt spongiøst Knoglevæv; de osteoide Bjælker er stadig beklædte med Osteoblastem i nogenlunde stor Udstrækning; overalt, hvor Osteoblastemet findes, er det veludviklet; sine Steder ligger Kærnerne i Osteoblastemet endog i flere Lag. Spredt i Callus kan man se en Del Resorptionslakuner, uden at det dog nu er muligt at paavise nogen speciel Lokalisation af disse. I de primære Marvrum i Callusgebetet er Marven noget mindre vasculariseret end paa de tidligere Stadier; den bestaar iøvrigt af udifferentieret Bindevæv.

De osteoide Bjælker er nu overalt vel forkalkede, saaledes at man ikke kan paavise uforkalket osteoidt Væv.

Fracturenderne i den oprindelige Knogle udviser stadig necrotiske Endoplasmaomraader og Tegn paa Opløsning i Collagenet, idet dette udgør en mindre homogen Masse, end det oprindelig har været Tilfældet. Ogsaa Kalken i disse necrotiske Partier er ved at forsvinde.

Dyr Nr. 69, 70. Forperiode 21 Dage. Dræbte 35 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes atter en yderst ringe Callusfortykkelse paa Læsionsstedet; Fortykkelsen, der er mindre, end den var ved Slutningen af forrige Stadium, er nu benhaard. Der er fuldstændig Fasthed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien findes denne ringe Callusmasse at bestaa af svære, massive osteoide Bjælker, der dels ligger periostalt og her strækker sig et Stykke udenpaa den gamle Corticalis paa begge Sider af Fracturlinien, dels ligger endostalt, idet den paa et Stykke lukker Marvhulen komplet. De osteoide Bjælkers Struktur er ganske ensartet, og Bjælkerne er som nævnt meget massive. Disse Bjælker er en Del Steder beklædte med et veludviklet Osteoblastem, og der findes tillige spredt i Callus en Del Resorptionslakuner, men man kan heller ikke paa dette Tidspunkt paavise nogen speciel Lokalisation af disse. Callusgebetets primære Marvrum, der er yderst smaa og faatallige, indeholder udifferentieret Bindevæv og enkelte Kar; man kan nu i den endostale Callus paa de Steder, hvor den støder op til Knoglens oprindelige Marvrum, tillige finde Tilløb til hæmatopoetisk Marv. Der ses ingen Brusk i Callus.

Der findes paa dette Tidspunkt saa vel som efter forrige Stadium intet uforkalket osteoidt Væv, men Bjælkerne er overalt godt og homogent forkalkede, hvorfor man vel ogsaa nu snarere maa betegne dem som Knoglebjælker end som osteoide Bjælker.

Den fracturerede Knogles oprindelige Corticalis er i det yderste ret lange Stykke necrotisk med ufarvede Kærner. Collagenet her viser ringere Evne til at lade sig farve, det er mindre homogent, og de enkelte Fibriller viser Tendens til kornet Henfald. Nogle Steder er dette necrotiske Knoglevæv ganske forsvundet i hele Corticalis' Tykkelse, og man kan flere Steder se denne ganske substitueret af nyt, ungt, levende Knoglevæv, der er skarpt afgrænset fra det necrotiske, og som i ret smalle Strøg strækker sig helt igennem Corticalis. I det necrotiske Omraade er ogsaa Kalkindholdet flere Steder ringere end normalt.

Dyr Nr. 71, 72, 73, 74. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbte 40 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen kan man gennem en ubetydelig, tenformet, benhaard Fortykkelse paa den

læderede Knogle erkende det Sted, hvor Fracturen har haft sit Sæde; andre Fractursymptomer findes imidlertid ikke; der er saaledes fuldstændig Fasthed paa Fracturstedet.

Det mikroskopiske Billede viser svarende hertil, at den meget moderate Callusfortykkelse bestaar af svære Spongiosabjælker, der ligger saavel periostalt som i Marvhulen, der i ringe Udstrækning lukkes komplet. Den periostale Callus ligger et lille Stykke paa begge Sider af Fracturstedet som en ganske smal Bræmme udenpaa Knoglens oprindelige Corticalis. Disse nydannede Spongiosabjælker er homogene med normale Endoplasmaomraader, der anastomoserer gennem Primitivkanaler i det rigelige Knogleexoplasma. En Del Steder findes Spongiosabjælkerne beklædte med et veludviklet Osteoblastem, men mange Steder er dette dog ikke Tilfældet. Der kan kun paavises enkelte Resorptionslakuner i Callusgebetet. I de primære Marvrum indeholder Marven udifferentieret Bindevæv og enkelte collagene Fibriller, men de Steder i Callus, hvor denne ligger umiddelbart op til det oprindelige Marvrum, findes Marven noget blandet med hæmatopoetisk Marv. Det er ikke længere muligt at paavise Brusk i Callus.

Bjælkerne er overalt godt forbenede. Der findes kun enkelte Partier, hvor der mellem den forbenede Spongiosabjælke og det Osteoblastem, der beklæder denne, ligger en tynd Bræmme af uforbenet osteoidt Væv.

Fracturenderne af den oprindelige Knogle lader sig kun med nogen Vanskelighed følge helt ned i Callusmassen. I det yderste ret store Stykke er Vævet necrotisk med ufarvede Endoplasmaomraader, og Collagenet i Fracturenderne viser Tegn til Opløsning, idet det er mindre homogent og flere Steder i kornet Henfald. I det necrotiske Omraade er Kalkindholdet desuden ringere end i de endnu vitale Partier. Corticalis er nu blevet ganske tynd; den afgrænses mod det nydannede Knoglevæv, der ligger umiddelbart op til det gamle, af en Linie, der bestaar af en Række Buer, der er konkave ud imod det nydannede Knoglevæv; dette nydannede Knoglevæv udfylder altsaa de Rum, som disse Buer danner.

Dyr Nr. 75. Kontroldyr. Forperiode 21 Dage. Dræbt 50 Dage efter Operationen.

Man kan nu kun paavise en saa ubetydelig Fortykkelse paa den læderede Knogle, at man ved Sectionen kan være i Tvivl om, hvorvidt der foreligger noget abnormt. Der er nu heller ikke abnorm Mobilitet noget Steds paa denne Knogle.

Ved Mikroskopien kan man imidlertid paavise et nydannet Knoglevæv, der næsten aldeles genskaber Knoglens normale Form, idet der udenpaa den gamle Corticalis findes en Bræmme af nydannet Knoglevæv, der nu udgør en Compacta; der forekommer ligeledes en endostal Fortykkelse, der forsnævrer Marvhulen paa et smalt Stykke.

Det nydannede Knoglevæv udgør som nævnt en Compacta af uregelmæssig Struktur, idet Anordningen af de Haverske Kanaler og Lamelsystemer ikke som normalt er regelmæssig; iøvrigt ligner det ganske en normal Compacta med smaa, sparsomme Endoplasmaomraader og rigeligt Exoplasma. Der findes kun ganske enkelte meget smaa primære Marvrum, i hvilke Marven er kapillærrig, og der ses tillige enkelte Steder et sparsomt Osteoblastem. Det er ikke lykkedes mig at paavise Resorptionslakuner i Callus paa nærværende Tidspunkt. I den endostale Del af Callus findes i de primære Marvrum, der her er noget større, hæmatopoetisk Marv, der gaar i et med den hæmatopoetiske Marv i Knoglens oprindelige Marvhule. Brusk forekommer heller ikke paa nærværende Tidspunkt i Callusgebetet.

Collagenet og Kalken i Knogleendernes oprindelige Corticalis er nu pletvis ganske forsvundet i uregelmæssige Omraader, sine Steder findes ungt nydannet Knoglevæv udenpaa saadanne til Dels opløste Partier. Der er nu ingen Resorptionslakuner i eller omkring det necrotiske Knoglevæv, men der findes inde i de endnu vitale Knoglepartier enkelte demaskerede Protoplasmaomraader (»intracorticale Osteoclaster«).

DISKUSSION

Efter saaledes at have beskrevet de enkelte Stadier af Fracturhelingen hver for sig, vil jeg gaa over til at se paa denne Proces i Sammenhæng.

Hvad angaar Sectionsfundene findes altsaa de første Dage efter Fracturens Fremkomst et betydeligt Hæmatom omkring Fracturstedet og imellem Fracturenderne, et Hæmatom, der dog hurtigt forsvinder, samtidig med at der fremkommer en blød Fortykkelse paa Knoglen; denne Fortykkelse omgiver Fracturstedet som en Kapsel og strækker sig tillige i meget vid Udstrækning paa begge Sider af dette; senere (10de—14de Dag) aftager Fortykkelsen i Udstrækning; men imedens den aftager i Udstrækning, tiltager den i Tykkelse og i Konsistens, idet Svulsten, der fra først af er blød, géléagtig, senere antager Konsistens som Brusk. Samtidig med at dette finder Sted, aftager Mobiliteten paa Fracturstedet, idet Fracturen der før 7de Dag har været fuldstændig løs, omkring 10de Dag holder noget sammen og omkring 14de Dag kun udviser en ret moderat Fjedren. Fra omkring 18de Dag afflader Callussvulsten sig atter, den bliver haardere af Konsistens, samtidig med at Mobiliteten paa Fracturstedet jævnt aftager, saaledes at man efter 26 Dages Forløb ikke kan erkende nogen Mobilitet. Callusfortykkelsen, der til sidst er benhaard, er noget længere om at forsvinde, men efter c. 50 Dages Forløb kan man ikke mere paavise nogen Svulst paa Fracturstedet. Fra 14de—18de Dag findes ved Sectionen i Muskulaturen omkring Fracturstedet en gullighvid, velafgrænset, fast-elastisk Intumescens, der imidlertid efter 26 Dages Forløb er ganske forsvundet.

Jeg vil derefter gaa over til at skildre, hvad jeg har iagttaget ved de mikroskopiske Billeder og forsøge at samle disse til en biologisk Helhed.

Fracturhelingsprocessens første Stadier domineres af den ved Læsionen fremkomne Blødning, hvorfor vi umiddelbart efter Fracturens Fremkomst finder et betydeligt Hæmatom omkring Fracturstedet, saavel udenom dette som ind mellem Fracturenderne og i Marvhulen i Fracturliniens Nærhed. Blodlegemerne i dette Hæmatom henfalder snart og skaffes bort.

Samtidig med denne Resorption af Fracturhæmatomet fremkommer Reaktioner, der udgaar fra Periostets Cambiumlag, fra Endostet

og fra selve Marven, og det bliver da fra disse 3 Steder — og kun disse 3 Steder — at den egentlige Regeneration udgaar.

Hvilke Vævsdele i og omkring den læderede Knogle, der spiller den største Rolle for Regenerationen, er et urgammelt Stridsspørgsmaal, idet allerede de ældste Forskere, der arbejdede med Fracturhelingen, var højst uenige herom.

Den ældste Anskuelse, der repræsenteres af *Hippocrates,* forbigik Periostet i Tavshed; han tillagde Marven de knogleregenererende Egenskaber ved Regeneration efter Fracturer; det er fra Marven, at Callus dannes. (»Μυελὸς τροφὴ ὀστέου, διὰ τοῦτο ἐπιπωροῦται*)«) Et andet Sted anførte *Hippocrates***) dog, at man ved Overskæring (»διακοπή«) af en Knogle hverken ser Regeneration eller Sammenvoksning.

I Modsætning til denne Opfattelse hævdede *Galenos,* at Fracturenderne ikke forener sig direkte, idet de holdes sammen af et Bindemiddel (Callus), der fremkommer ved en Udsvedning fra Knoglens Vævssafter; dette Bindemiddel, der sammenlimer Fracturenderne som Træstykker (»ὁποῖον γάρ τι τοῖς ἑνουμένοις ξύλοις ἐστὶν ἡ κόλλη, τοιοῦτον τοῖς συντριβομένοις ὀστοῖς ὁ πῶρος***)«) og fra først af er blødt, bliver senere haardt; virkelig Knogle bliver det dog aldrig. Hos unge Individer anerkendte *Galen* dog en Forening af Brudenderne ved ny Knoglesubstans.

Galens Opfattelse fik Lov at staa uimodsagt — fandt endog Tilslutning hos *Havers* — indtil det 17. Aarhundrede, da *Antonio de Heyde* som den første ved Dyreforsøg paaviste, at der mellem Fracturenderne dannes et organiseret Væv, der tilsidst er bygget som almindeligt Knoglevæv; senere sluttede *van Swieten* og *J. L. Petit* †) sig til denne Opfattelse, idet sidstnævnte sammenlignede Foreningen af fracturerede Knogleender med Cicatricer i Bløddele.

Den første, der rigtigt erkendte Periostets osteogenetiske Egen-

*) *Hippocrates:* Oeuvres complètes. Traduction nouvelle par É. Littré. Tome 9. Paris 1861, p. 120.

**) *ib.* : Tome 4. Paris 1844, p. 568.

***) *Galenos:* Opera omnia. Ed. C. G. Kühn: Tom. 18. Pars 2. Lips. 1830, p. 398. Medens man tidligere har ment, at Galenos' Fornavn var »Claudios« (jvfr. saaledes f. Eks. *I. H. Chievitz:* Anatomiens Historie. Kbh. 1904, p. 29), er man senere naaet til den Opfattelse, at dette Fornavn er opstaaet som en Fejltydning af Cl., der i Virkeligheden skal tydes »Clarissimus«; denne Fejltydning menes at være opstaaet i det 15de Aarhundrede (jvfr. *W. von Brunn:* Kurze Geschichte der Chirurgie. Berl. 1928, p. 106).

†) *Petit, Jean-Louis:* Traité des maladies des os. Nouvelle édition revue, corrigée et augmentée. Tome 2. Paris 1741, p. 50—51.

skaber og dets overvejende Indflydelse paa Fracturhelingen, var *Du Hamel* [64, 65, 66], der ved en Række eksperimentelle Undersøgelser underbyggede denne Paastand; han sammenlignede Periostets Betydning for Knoglen med Barkens for et Træ men tilskrev desuden »le périoste interne«, Endostet, en vis Betydning. *Du Hamels* Lære fik fra først af kun faa Tilhængere, saaledes *Fougeroux;* men senere blev den med nogen Modifikation optaget af *Dupuytren* og *Heine.* Efter *Dupuytrens* Anskuelse deltager imidlertid ikke blot Periost og Endost, men ogsaa Brudenderne selv og de omgivende Bløddele i Callusdannelsen; han opstillede tillige Læren om *den provisoriske* og *den definitive Callus,* idet den provisoriske Callus, der dannes fra Periost, Endost og de omgivende Bløddele, senere resorberes for at erstattes af den definitive.

Dupuytrens Elev *Cruveilhier* tog for saa vidt Afstand fra *Dupuytrens* Lære, som han for det første frakendte Brudenderne selv Andel i Callusdannelsen, for det andet fornægtede Eksistensen af provisorisk og definitiv Callus. *Dupuytrens* Lære vandt derimod Tilslutning fra *Villermée* og *Breschet,* af hvilke den sidste delte Callus i en Callus externus (fra Periost), en Callus internus (fra Marven) og en »Substantia intermedia Breschetі«, der opstaar mellem Fragmina. *Cruveilhiers* Opfattelse derimod fandt senere Tilslutning hos *Flourens;* denne Forsker hævdede i sine første Arbejder [73], at det udelukkende er fra Periostet, at Regenerationen udgaar, men senere [74] kom han imidlertid til den Opfattelse, at kun en vis Del — omend den væsentligste Del — af Callus (den permanente Callus, tidligere Forskeres »sande Callus«) udgaar fra Periost, medens en Del stammer fra Bløddelene (den »falske Callus«), og da disse væsentligst bestaar af Muskler, benævnede *Flourens* denne sidste Dannelse »le cal musculaire«.

Senere vandt den Opfattelse, at Periostet er den for Knogleregenerationen væsentligste Faktor, Tilslutning fra mange Sider. Saaledes anførte *Malgaigne* [183-184], at man ved Resection af en Rørknogle saa vidt muligt bør skaane Periost, da dette hos Børn er Udgangspunktet for Dannelsen af et nyt Knoglevæv og hos voksne for Dannelsen af et »tissu fibreux, qui remplace, jusqu'à un certain point, l'os ancien«.*) Periostets overvejende Betydning anerkendtes endvidere af *Hammick, Textor, Syme* og senere af *Voetsch, Hilty, Gjør, Ollier* [217-218], *Vir-*

*) *Malgaigne, Joseph-François:* Manuel de médecine opératoire 5. éd. Paris 1849, p. 217.

*chow**), *Billroth, Bruns* og endelig af *Maas,* der endog hævdede, at Regenerationen udelukkende udgaar fra Periostet.

En anden Anskuelse i den tidlige Periode er den, for hvilken *Antonio de Heyde* og senere *John Hunter, Macdonald, Howship* og *Meckel***) gik i Breschen; den gaar ud paa, at Callus er et umiddelbart Produkt af det ved Læsionen udgydte Blod, i hvilket opstaar en adhæsiv Betændelse. Angaaende Periostets Betydning skrev *Hunter****) intet udover: »the periosteum and surrounding cellular membrane concour with the broken surfaces and liming membrane of the bone to pour out a mass of lymp (Callus)«. *Samuel Cooper* anførte, at de læderede Blodkar »effuse coagulating lymph«, fra hvilken Callus derefter dannes. Disse Anskuelser har nu kun historisk Interesse og har ikke senere fundet Forkæmpere.

Blandt de Forskere, der frakendte Periost al Betydning for Fracturhelingen, maa nævnes *Bøhmer* og *Haller,* der gik imod *Du Hamel* og vendte tilbage til den *Galen*'ske Lære, idet de paastod, at Brudenderne og Marven afsondrer en Limsubstans (»succus osseus«), som bliver til Brusk, der derefter forbener. I denne Sammenhæng maa ogsaa omtales *Bordenave,* der hævdede, at det er Brudendernes Knoglevæv, der selv direkte regenererer ligesom ved Dannelsen af Cicatricer i Bløddele, medens Periostet kun er en Grænsemembran. Denne Opfattelse deltes foruden af Danskeren *Callisen*†) af *Troja, Scarpa* og *Bischat.* Til denne Gruppe Forskere maa ogsaa *Sir Astley Cooper*[55] regnes, idet han anførte, at der efter en Fractur opstaar Inflammationsprocesser i Knoglen, hvorved udskilles en géléagtig Substans mellem Knoglen selv og Periost; denne Proces fortsættes og danner en Callus, der forbener paa samme Maade, som Knoglen oprindelig dannedes hos Foetus. Heller ikke Napoleons berømte Kirurg *Larrey*[150-151] tillagde Periostet nogen Betydning for Fracturhelingen, idet han skrev, at Callus er et Produkt af »travail vasculaire artériel« fra Corticalis *selv* ††). Endelig mente *Sédillot* ligesom *Bordenave,* at Regenerationen udgaar fra selve Knoglevævet i Fracturenderne.

I de senere Aars Undersøgelser er man i det store og hele kommet

*) *Virchow, Rudolph:* Die Cellularpathologie. 2. Ausg. Berl. 1859, p. 394—397.
**) *Meckel, J. Fr.:* Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd. 2, Teil 2. Lpz. 1818, p. 64.
***) *Hunter, John:* Works. Ed. by J. F. Palmer. Vol. 1. Lond. 1835, p. 501.
†) *Callisen, Henrich:* Systema chirurgiae hoderniae. Pars 1, ord. 4. Hauniae 1798, p. 738.
††) *Larrey, D. J.:* Clinique chirurgicale. Tome 3. Paris 1829, p. 456.

til det Resultat, at saavel Periost som Endost og Marv har en vis Betydning for Knogleregenerationen, men man er dog ikke blevet helt enig om, hvilken af disse Komponenter, der spiller den største Rolle. Der er endnu en Del Undersøgere, der ganske frakender Periostet osteogenetiske Egenskaber, idet de paastaar, at det kun er en Grænsemembran mellem Knoglen og Omgivelserne (»limiting membran«). Dette gælder først og fremmest *Mac Ewen*, der fremsatte den mærkelige og ganske uholdbare Paastand, at »Osteoblasterne« stammer fra »Knoglecellerne«, der kommer frem til Overfladen fra det indre af Knoglen. Endvidere *Mac Williams, Hey-Groves, Petrow, Murphy, Page & Perkins*. I denne Sammenhæng maa ogsaa *Cohn & Mann* nævnes, idet de fandt, at Knoglestumperne ikke afdør, men Cellerne holder sig regenerationsdygtige, saaledes at Helingen sker ved Modification fra selve Knoglen og ikke ved Periostets Aktivitet.

Leriche & Policard frakender ogsaa »Osteoblasterne« osteogenetiske Egenskaber. De mener, at al Knogledannelse er et Resultat af en metaplastisk Bindevævsossification eller rette »Métamorphie«*), der udmærker sig ved at være en reversibel Proces; denne ikke uinteressante Opfattelse, som de to nævnte Forskere skildrer saa udmærket, gaar ud paa, at Knogledannelsen foregaar igennem 3 Stadier: 1) Bindevævet bliver Sæde for et specielt Ødem og tenderer saaledes mod den embryonale Type, samtidig forøges Fibrillernes Antal. 2) Dernæst følger en Optagelse af en præossøs, særdeles elastisk Substans, der 3) endelig ved Imprægnering med Kalk bliver til Knogle. Saaledes heler en Fractur ved, at Hæmatomet omdannes til en fibrøs Callus; Bindevævet omdannes derefter til Bindevæv af embryonal Karakter, hvorefter dette forbener paa den her omtalte Maade.

Blandt de Undersøgere, der tilskriver Periostet den største Betydning for Knogleregenerationen, idet de dog ikke frakender Marv og Endost al Indflydelse, maa først og fremmest *Lexer* [155-156-157-158-159-161] og hans Elever *Rohde, Partsch, Koch* og *Bürkle de la Camp* nævnes, idet de har gjort fremragende Arbejder, hvor de paa ganske overbevisende Maade har klarlagt Periostets overvejende Indflydelse. Lignende Resultater — at Periostet har større Betydning for Frachurhelingen end Endost og Marv — naas desuden af *Dieterich, Wehner* [297-298], *Walter Müller, Burckhardt* [40], *Leadbetter, Downs & Mc*

*) *Leriche, R. & Policard, A.:* Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os. Paris 1926, p. 14.

Keown, medens *Bergmann* ved sine Forsøg paa luftholdige Dyreknogler dog rokker lidt ved Periostets Suverænitet, idet han her efter Fracturering ser en tidligere luftfyldt Marvhule indeholde myelogen og endostal Callus.

Interessante er ogsaa *Wehners* [298] Forsøg, idet denne Forsker mener, at den funktionelle Irritation er den vigtigste Faktor ved Callusdannelsen, saaledes at Callusmassens Sæde kommer til at afhænge af Tryk og Træk; selv om man maaske ikke kan dele denne Anskuelse, beviser *Wehners* Forsøg i alt Fald eet, nemlig det, at den periostale Callus ikke er en regelløs Kitsubstans i *Biers* Forstand.

At Marven har en alt overvejende Indflydelse paa Fracturhelingen hævdes af *Bier* [22-23-24], *Martin* [187-188-189-190], *Baetzner* og *Willich,* der har gjort en Række Undersøgelser herover. *Bier* og *Martin* paastaar, at det sande Regenerat udgaar fra Endostet og Marven. De frakender dog ikke Periostet Betydning i den Henseende; men de hævder, at den fra Periostet stammende Callus er en regelløs »Kittsubstans«, en Cicatrice, der vel har nogen Betydning derved, at den holder Fragmina sammen et Stykke Tid og saaledes hjælper den sande Regeneration, men som sandt Regenerat er den ganske værdiløs og som Følge deraf dømt til Resorption. Callus opstaar efter *Bier* paa Grundlag af en »formative Reize« (»nisus formativus«), der er ganske uafhængig af Funktion, Ernæring, Nervesystem etc., men beror paa en lokal Hormonvirkning, der udgaar fra Knoglemarven; denne Hormonvirkning betinger tillige Callusmassens hensigtsmæssige Form og Struktur, idet der findes baade en callusbefordrende og en callushæmmende Komponent, af hvilke den sidste da skulde hindre Dannelsen af en Callus luxurians. Opstaar en hensigtsløs Callus, er det, fordi de cicatricedannende formative Irritamenter, af hvilke han i første Linie nævner Infektion og Fremmedlegemer, er stærkere end de hormonale. Læren om disse Regenerationshormoner er senere uddybet af *Lorin-Epstein* og *Fränkel* [81-82], medens det derimod hverken lykkedes *Schneider* eller *Burckhardt* [41] at eftervise dem experimentelt. I et for ganske nylig offentliggjort Arbejde har de tre svenske Forskere *Camitz, Holmgren & Johansson* gjort Rede for et Forsøg, hvis Resultat maa betragtes som et afgørende Bevis paa, at *Biers* Opfattelse af Callushormonerne er uholdbar. Disse tre Forskere, der undersøgte Regenerationen i et firkantet Fenester i en Rørknogle, paaviste, at denne foregaar ganske uhindret, ogsaa naar dette Fenester kun strækker sig igennem det

halve af Corticalis' Tykkelse. Om nogen Virkning af Hormoner, der virker direkte fra Marven, kan der i saa Fald ikke være Tale.

Af mine Præparater fremgaar — som beskrevet — tydeligt, at den væsentligste Regeneration udgaar fra Periost, men at Endostet og Marven ogsaa danner en Callus, omend i ringere Mængde; det fremgaar tillige, at *Biers* og *Martins* Opfattelse, at den periostale Callus er dømt til Resorption, medens den endostale bestaar, ikke kan være rigtig, idet saavel den periostale som den endostale Callus, saaledes som jeg senere (p. 126) skal omtale det, for en stor Del resorberes — men kun til en vis Grad —, medens den samtidig opbygges andre Steder, saaledes at Knoglen faar en hensigtsmæssig Struktur *(Wolff* [312-313], *Roux). Lexer* [157] betoner ligeledes, at man ikke paa Grundlag af den senere Omdannelse af de periostale Aflejringer ved Callusdannelsen maa aflede den Slutning, at disse er uden Betydning.

I den sidste Udgave af sin Bog nævner *Böhler**) de Steder, fra hvilke Knogleregenerationen udgaar i denne Rækkefølge: Knoglemarven, afsprængte Knoglestumper, Periost, Musklerne, der hæfter paa Periost, og endelig det med Fedt fra Marven blandede Hæmatom.

I Fracturhelingens første Stadium fortykkes Periostets Cambiumlag stærkt, saaledes at det ligger som en tyk Kappe udenpaa Corticalis; denne betydelige Fortykkelse beror i første Linie paa Betændelsesfænomener, idet de er Udtryk for en traumatisk Betændelse, der, som Betændelser altid, indledes med en stærk Hyperæmi. Man ser i Præparaterne en overordentlig stærk Vascularisation, hvilken man maa tænke sig som det histologiske Substrat for den første Begyndelse til den af *Lexer* [162-157-159-161] og hans Elever *(Kuliga* [162], *Türck* [162], *Delkeskamp, Rohde, Partsch, Koch)* beskrevne »Bruchhyperämie«, der efter denne Skoles Opfattelse gaar som den røde Traad gennem al Fracturheling, idet de ved Injectionsforsøg paaviser dens Tilstedeværelse med maximal Intensitet indtil 4—6 Uger efter Læsionen, hvorefter den tager jævnt af. Paa den anden Side har *Biers* Skole *(Bier* [24], *Martin* [191]) frakendt denne »Bruchhyperämie« al Betydning. At denne »Bruchhyperämie« virkelig spiller den store Rolle, som *Lexer* og hans Elever paastaar, forsøges desuden bevist af *Schönbauer,* der ved at fremkalde en voldsom acut Anæmi hos Dyr formindsker denne Hyperæmi og derved ser Forsinkelse af Fracturhelingen. Ganske det modsatte Resultat naaede *Rallo,* der endog paaviste en Fremskyndelse

*) *Böhler, Lorenz:* Technik der Knochenbruchbehandlung. 3 Aufl. Wien 1932, p. 119.

af Fracturhelingen ved svære Blodtab, som han experimentelt fremkaldte paa Kaniner.

Sammen med denne Hyperæmi indfinder de andre Betændelsesfænomener, Exsudation og Emigration, sig, og der opstaar herved en betydelig Celleinfiltration; der dannes paa denne Maade — forenende Fragmina — et overordentlig stærkt vascullariseret Granulationsvæv med store tætliggende Endoplasmagebeter med mange Mitoser. I dette Granulationsvæv findes collagene Fibriller, først faa og spredte, senere mere talrige, tætliggende. Som een Gang omtalt forefindes disse Forandringer af Periostet kun i Cambiumlaget, idet Adventitia stadig ligger passivt som en Bindevævsmembran uden paa, selvom det jo spiller en stor Rolle for Periostets Vascularisation og dermed for »Brudhyperæmien«. Den samme Rolle for »Brudhyperæmien« og dermed for Fracturhelingen spiller den omgivende Muskulatur, saaledes som det experimentelt er paavist af *Rehn.*

Lignende Forandringer som de her omtalte findes — omend meget mere moderat — i Endostet og i selve Marven; men medens de her kun findes i umiddelbar Nærhed af Fracturstedet, strækker de periostale Reaktioner sig i meget betydelig Udstrækning paa begge Sider af dette, saaledes at det afficerede Periost paa f. Ex. Fibula endog kan andrage mere end det halve af denne Knogles Længde.

De ovenfor omtalte collagene Fibriller dannes nogle Steder i fine Bundter, idet Endoplasmagebeter fra Granulationsvævet ordner sig til Osteoblastem, i hvis Exoplasma Collagenet udskilles som fine fibrillære, collagene Bundter, hvis yderste Ender ligesom en Kost taber sig i det udifferentierede Bindevæv. Vi maa følgelig opfatte disse fine Bundter af collagene Traade som den første Begyndelse til de senere osteoide Bjælker (Fig. 18—19—20).

Samtidig med disse Fænomeners Indtræden er Stumpen af den oprindelige Knogle i Fracturliniens umiddelbare Nærhed begyndt at blive necrotisk med daarligt farvede og pyknotiske Kærner, et Forhold, der allerede omtaltes af *Bonome* samt *Cornil & Coudray,* og som jeg senere (p. 127) skal beskrive noget nærmere.

Det er nu, ifølge de tidligere Beskrivelser af de enkelte Stadier i Fracturhelingsprocessen, klart, at vi fra et Tidspunkt, der hos det normale Marsvin ligger omkring c. 4de—7de Dag efter Læsionen, maa skelne mellem 2 ganske forskellige Foreteelser, nemlig for det første en direkte Forbeningsproces udgaaet fra noget af Bindevævet i

Fig. 18

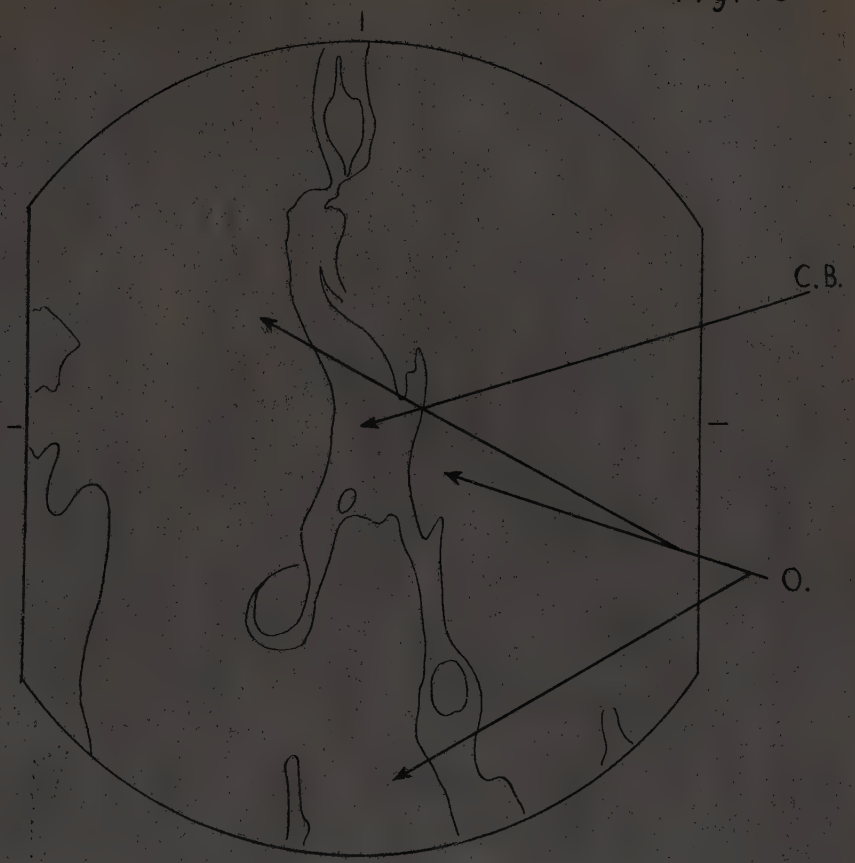


Fig 18

Fig. 18.

Den første Begyndelse til osteoide Bjælker, der opstaar ved direkte Ossification i Callus hos normalt Marsvin 4 Dage efter Operationen.

O. Osteoblastem.
C. B. Collagene Fibriller aflejret i Bundter i Exoplasmaet.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Fotograferet paa Agfa-Color-Plade. Reproduceret ved Firefarvetryk.

Fig. 19

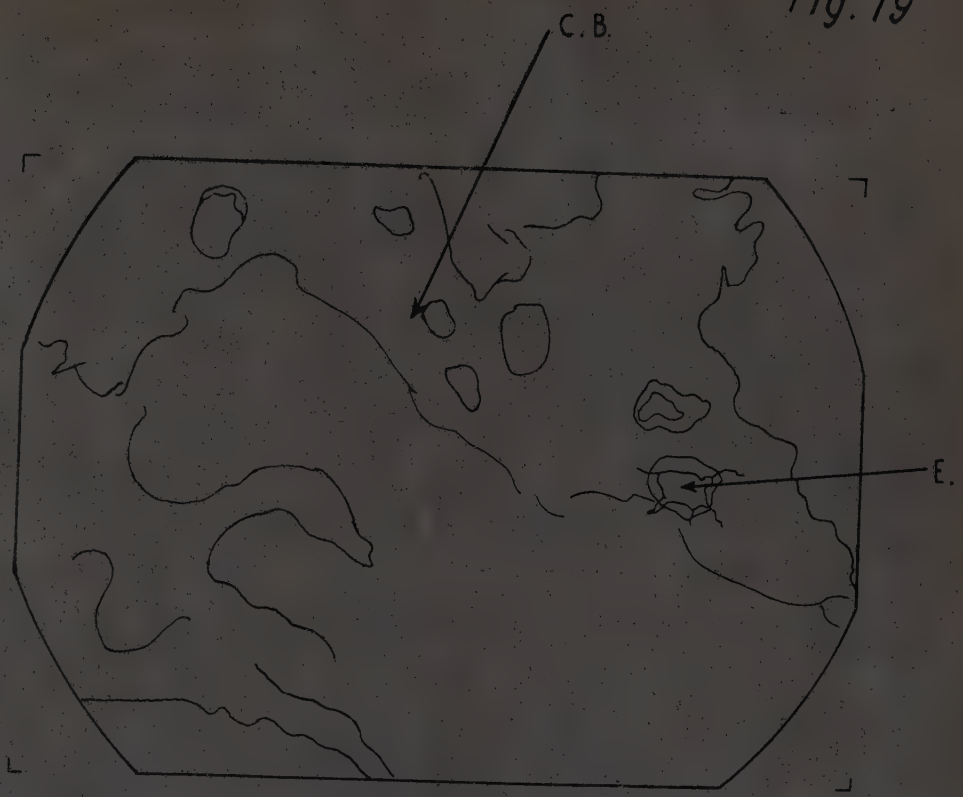


Fig. 19

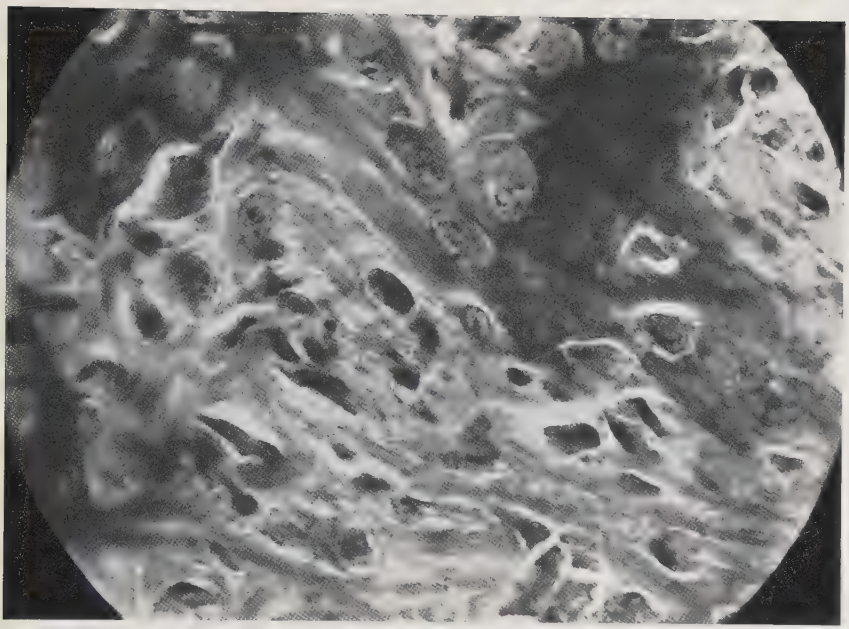


Fig. 19.

Direkte Ossification i Callus hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

C. B. Collagene Fibriller, der aflejres i Bundter.
E. Indesluttet Endoplasmaomraade.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

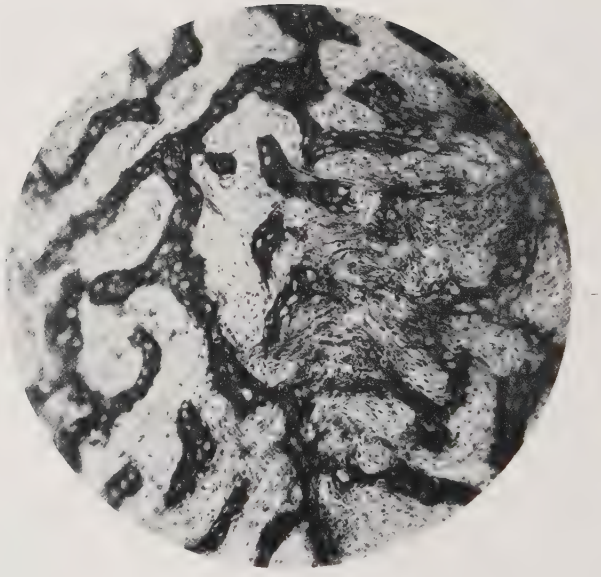


Fig. 20.

Samme Præparat som Fig. 19.

Osteoide Bjælker opstaaet ved direkte Ossification i Callus hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

C. B. Collagene Fibriller, der samler sig i Bundter.
O. B. Nydannede osteoide Bjælker.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

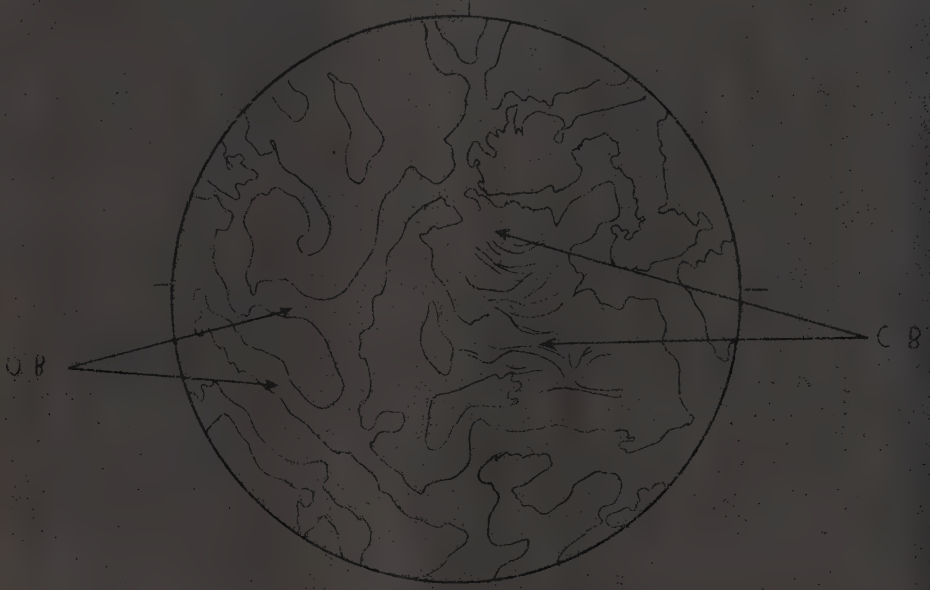


Fig 50

Fig. 20

Callus; for det andet en Omdannelse af Resten af dette Bindevæv til Brusk, hvorefter denne Brusk forbener, og den forbener da udelukkende paa en Maade, der er at opfatte som analog med den i Epiphyserne beskrevne enchondrale Ossification. En saadan Distinktion imellem en Forbening fra Brusk og en direkte Ossification fra Bindevæv nævnedes af *Virchow**), der anførte, at Forbeningen ved meget gunstigt staaende Fracturer ikke udelukkende behøver at foregaa over Brusk, men at en Del kan foregaa fra Bindevæv. *Rigal & Vignal, Kapsammer, Fujiami, Leriche & Policard* samt endelig *Matti***) mente, at Knogledannelse fra Bindevæv er det normale, medens Bruskdannelsen er en abnorm Foreteelse, der kun forekommer ved Dislocation og Bevægelighed paa Fracturstedet.

Den første af disse Processer — den direkte Ossification — fortsætter da paa den Maade, at de beskrevne Bundter af collagene Fibriller bliver sværere og tættere lejrede, medens de omkringliggende Endoplasmaomraader i Bindevævet mere og mere regelmæssigt lægger sig langs Bundterne, og her uddifferentieres som et Osteoblastem, saaledes som udifferentieret Bindevævsendoplasma i nydannet Knoglevævs primære Marvrum ifølge *Häggqvist* altid vil kunne gøre det. Den her beskrevne Opfattelse af Osteoblastemets Opstaaen stemmer jo ikke ganske overens med *Dieterichs* Opfattelse af »Osteoblasternes« Genese; denne Forsker hævder nemlig, at »Osteoblasterne« opstaar fra Kapillærendothelierne, medens Callus er et Produkt af et perivasculært Bindevæv af embryonal Karakter; en Opfattelse, som jeg i Følge det tidligere beskrevne ikke kan dele. Noget mere overensstemmende med *Häggqvists* Tankegang angaaende Osteoblastemets Genese er *Weidenreich*, der hævder, at »Osteoblasterne« er udifferentierede Bindevævselementer, der først under en lokal Paavirkning antager den karakteristiske »Osteoblastform«.

Det drejer sig ved den her beskrevne direkte Forbeningsproces ikke om en metaplastisk Knogledannelse fra færdigdannede Bindevævssubstanser, saaledes som først *Heinrich Müller*, senere *Bancroft* [12], *Nageotte, Leriche & Policard* — hos hvem Metaplasien dog gaar over et embryonalt Stadium — samt navnlig *Bier* [24], *Weidenreich* og senere *Kornew* hævder at have iagttaget det. Jeg finder i mine

---

*) *Virchow, Rudolph:* Die Cellularpathologie. 2. Ausg. Berl. 1859, p. 395.

**) *Matti, Hermann:* Die Knochenbrüche und ihre Behandlung. 2. Aufl. Berl. 1931, p. 68.

Præparater intet Grundlag for at anerkende Forekomsten af en saadan Metaplasi; det drejer sig om et endnu udifferentieret Bindevæv, der differentierer sig til Knogle, idet det nærmest er at parallelisere med det embryonale Bindevæv *(Häggqvist);* jeg kan desangaaende dele *Lexers* [158-160] Opfattelse, der gaar ud paa, at Metaplasi til Knoglevæv af færdigdannet Bindevæv er en stor Sjældenhed og maa betragtes som noget abnormt; Metaplasien fremkommer efter *Lexer**) paa Grund af utilstrækkelig Differentiering af Bindevævets Egenskaber. Det er paa den Maade en for vidtgaaende Konklusion, at ethvert Bindevæv kan forbene, og Metaplasi af færdigdannet Bindevæv forekommer ikke.

De fine osteoide Bjælker (Fig. 21), der overalt er beklædt med et veludviklet Osteoblastem, vil derefter forbene direkte, idet der optages Kalksalte mellem de collagene Fibriller i Bjælkerne (Fig. 22), og Bindevævets Endoplasmagebeter bliver da indemurede i forkalket Knogleexoplasma. Samtidig vil der fra det udifferentierede Bindevæv imellem Bjælkerne uddifferentieres nyt Osteoblastem, der danner osteoidt Væv; dette vil ved Optagelse af Kalksalte atter blive til Knoglevæv, og paa denne Maade skrider Processen da videre frem.

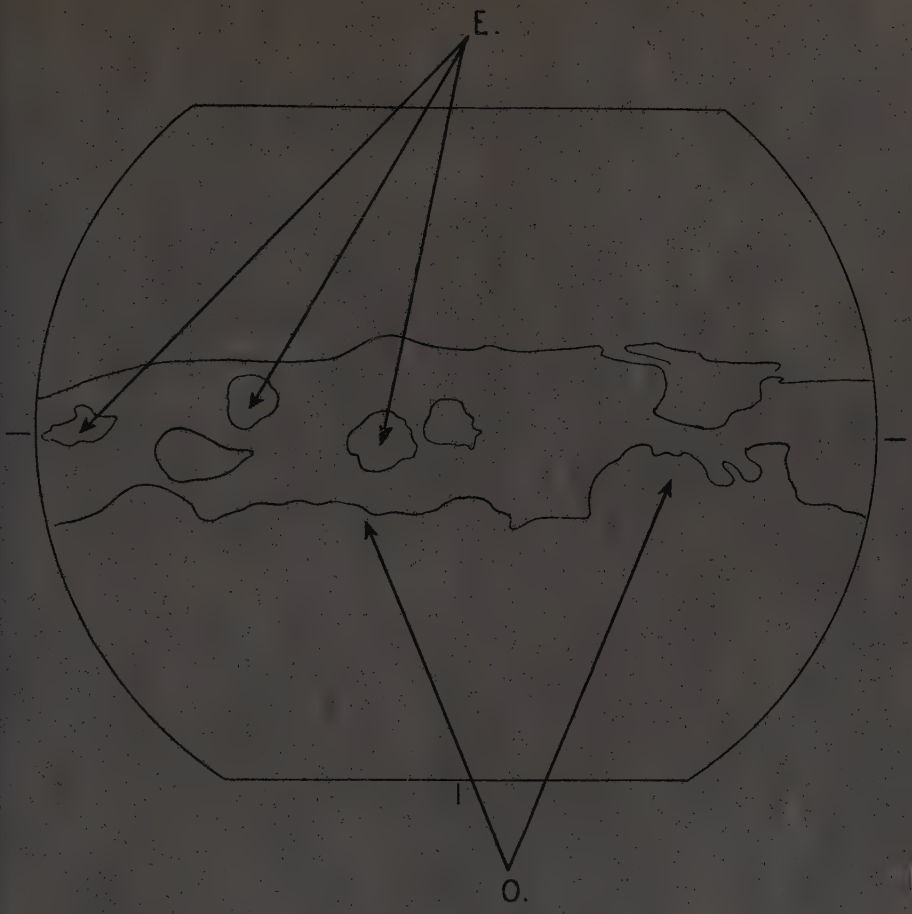
I de tidlige Stadier, indtil 10ende Dag, af Fracturhelingen iagttages det ganske mærkværdige Faktum, at den periostale Callusfortykkelse, der til Dels dannes af de her omtalte osteoide Bjælker, opnaar sin største Tykkelse et Stykke fra Fracturstedet paa begge Sider af dette, idet den taber sig, dels bort fra Fracturstedet, dels — omend i ringere Grad — hen imod dette; her i Fracturliniens Nærhed er Processen ogsaa noget mindre fremskreden, end den er et Stykke fra selve Fracturstedet (Fig. 23). Om Aarsagen til dette Fænomen, som jeg vil benævne den »*periostale Fjernreaktion*«, tør jeg ikke udtale mig bestemt; det maa sikkert tænkes opstaaet paa Basis af statiske Forhold.

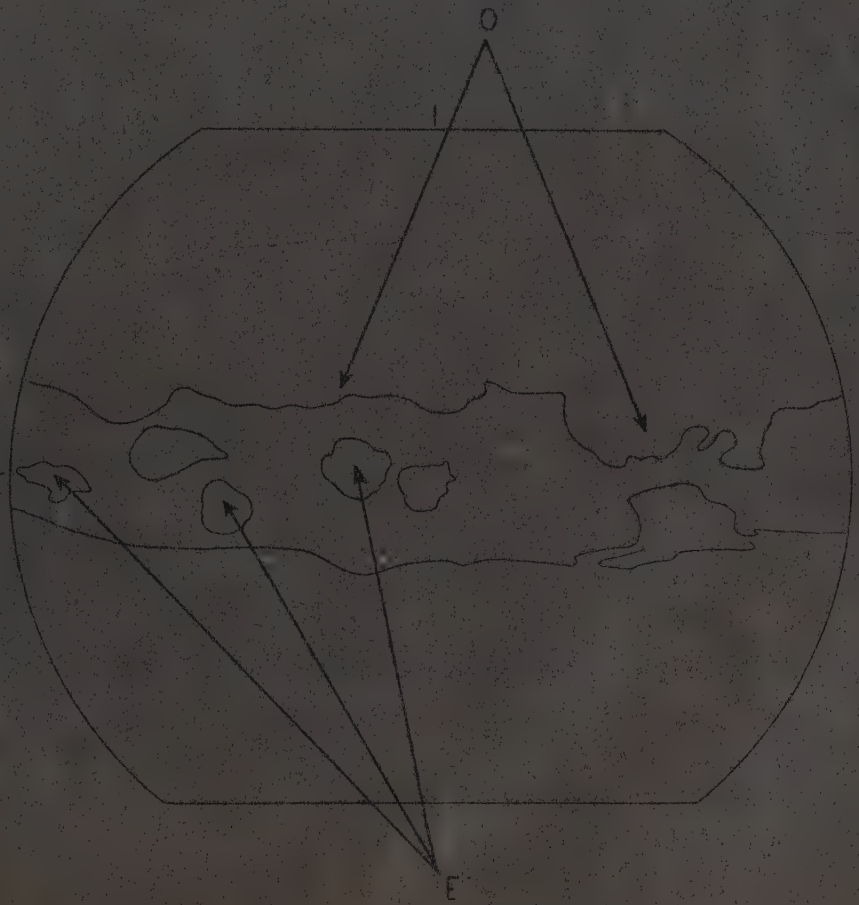
Wehner [298] finder noget lignende i sine Forsøg, idet han angiver, at han altid i Callus finder det mest udviklede Væv, de forbenede osteoide Bjælker, fjernest fra Fracturlinien, »bruchspaltfern«, medens han nærmere ved denne finder det mindre udviklede Væv, dels Brusk, dels Osteoid. — Et Forhold som ogsaa tidligere *Bruns* og *Billroth* har omtalt. Ja, endog *Meckel* bemærkede: »Der mittlere, zwischen den

---

*) *Lexer, Erich:* Die freien Transplantationen. II. Neue Deutsche Chirurgie 26 B. Stuttg. 1924, p. 44—45.

Fig. 21





E.d. 51

Fig. 21.

Osteoid Bjælke opstaaet ved direkte Ossification i Callus hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

O. Osteoblastem.
E. Indesluttet Endoplasmaomraade.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Fotograferet paa Agfa-Color-Plade. Reproduceret ved Firefarvetryk.

Fig.22

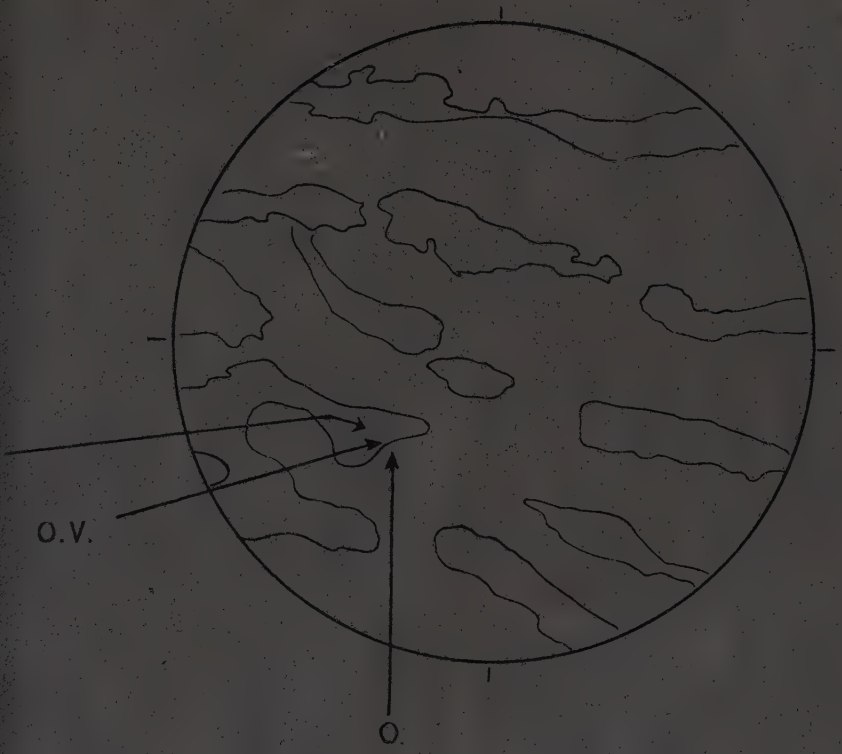


Fig.22

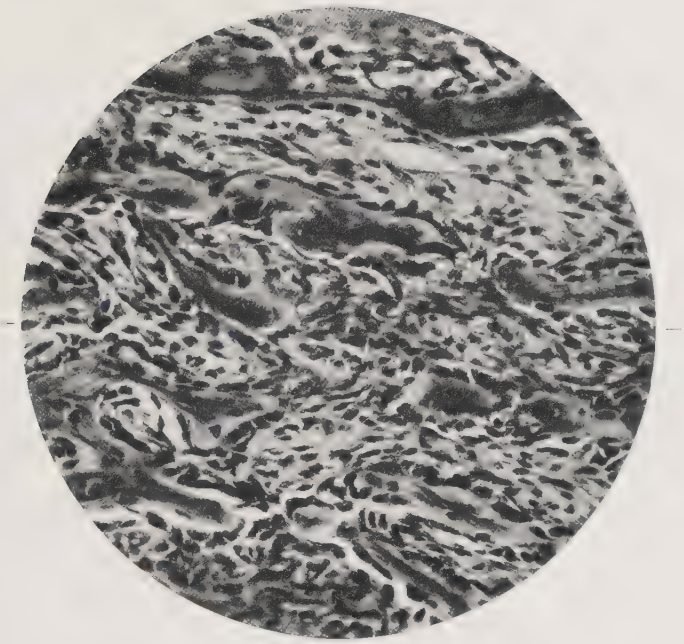


Fig. 22.

Samme Præparat som Fig. 21.

Osteoide Bjælker i Callus hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

O. Osteoblastem.
O. V. Osteoidt Væv.
F. Centrale Forkalkninger i de nydannede osteoide Bjælker.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

beiden Bruchenden befindliche Theil des Callus verknöchert zuletzt.*)

En Observation, der gaar ud paa noget ganske lignende som denne »periostale Fjernreaktion«, er for ganske nylig gjort af *Camitz, Holmgren & Johansson,* der ved at slaa et firkantet Fenester ud i en Rørknogle og indføje et Knoglestykke af nøjagtig samme Form som det fjernede faar dette sidste til at hele ind; dette foregaar da under Dannelsen af en Callus, der — foruden den endostale Callus — findes periostalt med 3 typiske Lokalisationer, nemlig ikke alene ved Randene af selve Læsionen, men ogsaa paa den Side af Knoglen, der ligger diametralt modsat det opererede Sted**). *Camitz, Holmgren & Johansson* betragter denne Lokalisation af Callus som et Udtryk for Forstyrrelser i Knoglens Statik og Dynamik.

Senere — i mine Forsøg fra c. 18de Dag — forsvinder det yderste af denne fracturfjerne Callus, idet Callusmassen derefter ligger omkring selve Fracturlinien, selvom den — som beskrevet — dog i Begyndelsen findes i ret vid Udstrækning paa begge Sider af denne.

Den anden af de Processer, vi ved den normale Fracturheling har at gøre med — den enchondrale Ossification — tager sin Begyndelse 4de—7de Dag efter Fracturens Fremkomst, idet en Del af Bindevævets Endoplasmaomraader paa dette Tidspunkt bliver store, runde og lejrer sig tættere. Udløberne imellem de enkelte Endoplasmaomraader bliver større, tykkere, kortere og gaar efterhaanden over i Exoplasmaet til en med dette homogen Masse; paa dette Tidspunkt maa man benævne Vævet Chondroid (Fig. 24). I Exoplasmaet aflejres nu først ret sparsomt Collagen og derefter Chondrin, og paa den Maade fremkommer det typiske Billede af den af *Häggqvist* beskrevne traadfattige Brusk. Denne Brusk ligger som et ret velafgrænset Focus (Fig. 25), der kan forekomme i forskellig Dybde i Callus; den lejrer sig dog altid ud for selve Fracturlinien. En Overgang til Brusk fra Bindevæv er beskrevet af *Kassowitz****), der dog tillige har omtalt en Overgang fra osteoidt Væv til Brusk (»chondroid Modifikation des osteoiden Gewebes«), en Opfattelse, for hvilken jeg i mine Præparater ikke finder noget Grundlag.

*) *Meckel, J. Fr.:* Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd. 2, Teil 2. Lpz. 1818, p. 65.

) *Camitz, Helge, Holmgren, Hjalmar,* & *Johansson, Harald:* Contribution à l'étude de la nature de la transplantation osseuse. Acta chir. Scandinav. **75, 1934, Fig. 15, p. 20.

***) *Kassowitz, M.:* Die normale Ossifikation. Wien 1881, p. 56.

Fig. 23

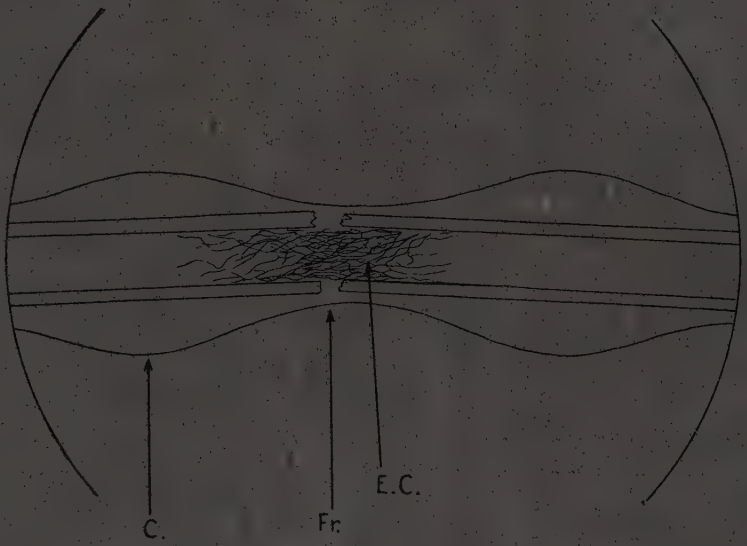


Fig. 23

Fig. 23.

Samme Præparat som Fig. 21.
»Den periostale Fjernreaktion« ved Fracturheling hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

Fr. Fracturlinie.
C. Callus.
E. C. Callus udgaaet fra Endost og Marv.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) c. 12 × Forst.

Skematisk.

Den enchondrale Ossification i Callus foregaar ikke som i Epiphyserne efter en skarpt afgrænset Linie men ganske uregelmæssigt (Fig. 26), hvilket sikkert hænger sammen med den relativt meget større Hurtighed, hvormed Forbeningsprocessen i Callus foregaar; i Realiteten er det dog ganske den samme Proces. Ligesom den normale enchondrale Forbening i Epiphyserne indledes Processen med Degenerationsfænomener i Brusken, idet Bruskendoplasmaomraaderne bliver store, klare, vacuoliserede med skrumpne, pyknotiske Kærner, og der kan i Bruskexoplasmaet forekomme Aflejringer af Kalk (provisorisk Forkalkning). Man kan ikke i Callus paavise nogen Anordning i »Bruskcellesøjler«, saaledes som det iagttages i Epiphysen. *Downs & Mc Keown* angiver dog, at de i Callus' Bruskpartier har iagttaget, hvorledes »Bruskcellerne ordner sig paa Linie ligesom i de unge Dyrs Epiphyser«, men bekræfte dette Fund, som tidligere ogsaa er beskrevet af *Cornil & Coudray,* har jeg ikke kunnet.

Fra Kapillærerne i det stærkt vasculariserede Bindevæv i den øvrige Callus finder dernæst langs Randen af den saaledes degenererede Brusk Nedbrydningsprocesser Sted, idet Blastemtappe talrige Steder nedbryder Bruskexoplasmaet (Fig. 26—27—28), trænger ind i de nærmeste Endoplasmagebeter og fortrænger disse; fra Blastemtappene uddifferentieres som tidligere (p. 63) beskrevet Osteoblastem, der lejrer sig langs Væggen af Lakunerne i Brusken og nu danner osteoidt Væv udenpaa Resterne af Bruskexoplasmaet, idet der i Exoplasmaet aflejres Collagen og senere Kalksalte imellem de collagene Fibriller (Fig. 29—30—31). Disse Nedbrydningsprocesser i Brusken finder Sted fra den Side af Brusken, der vender ind mod Fracturlinien; paa den Maade resterer efterhaanden en smal Bræmme Brusk, der ligger i Callus' Periferi. Al den Brusk, der findes i Callus, vil paa denne Maade under normale Forhold være forsvunden 26—30 Dage efter Fracturens Fremkomst.

Det drejer sig saaledes ved Forbeningen af Brusk i Callus udelukkende om en enchondral Forbening, saaledes som *Maas, Cornil & Coudray, Dieterich, Downs & Mc Keown* har iagttaget det. Det drejer sig ikke, som hævdet af *Kassowitz**) og senere af *Gümbel,* om en direkte Overgang til Knogle fra Brusk, ved Metaplasi. Heller ikke *Bruns'* Opfattelse, at Brusken dels direkte metaplastisk bliver til Brusk, dels forbener enchondralt, kan jeg dele, ligesaalidt som *Weiden-*

*) *Kassowitz, M.:* Die normale Ossifikation. Wien 1881, p. 60.

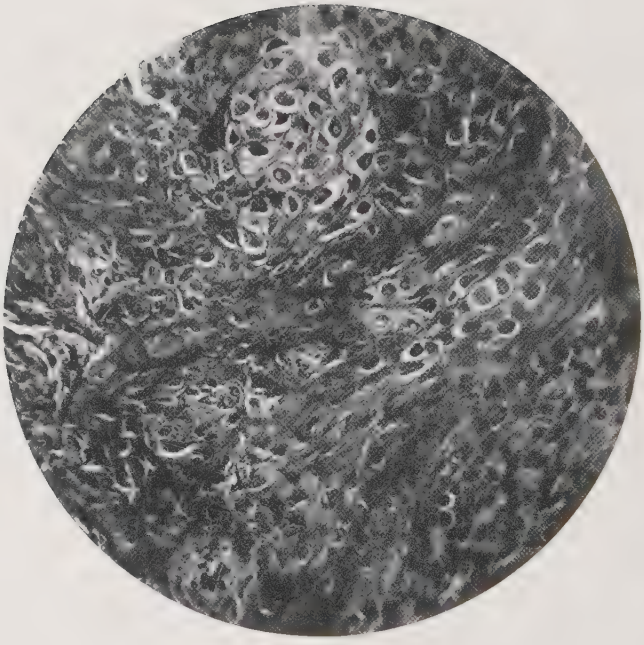


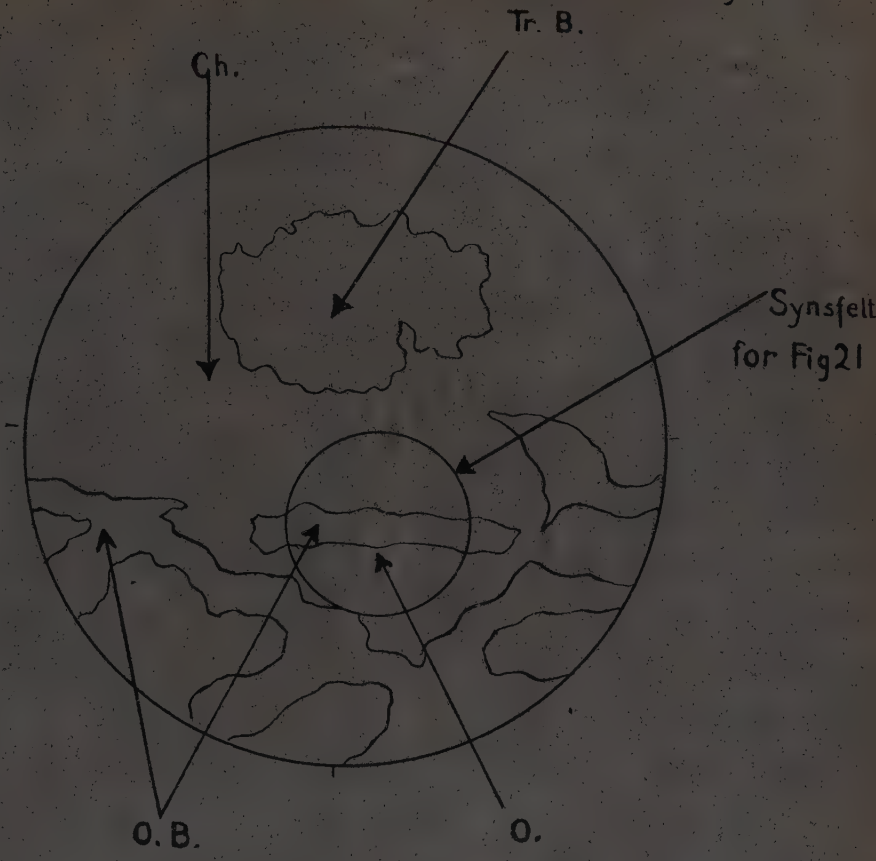
Fig. 24.

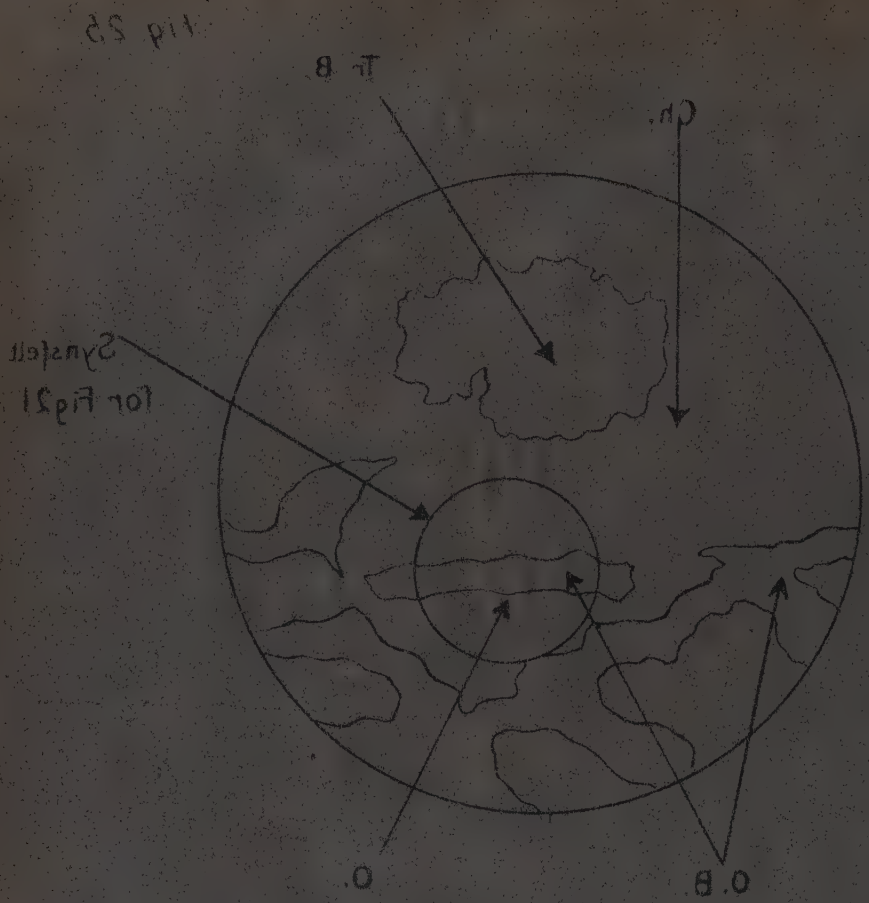
Samme Præparat som Fig. 19.

Chondroid i Callus hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

Fig. 25




Tr B.
Ch.
Synsfell
for Fig21
O.
O.B.

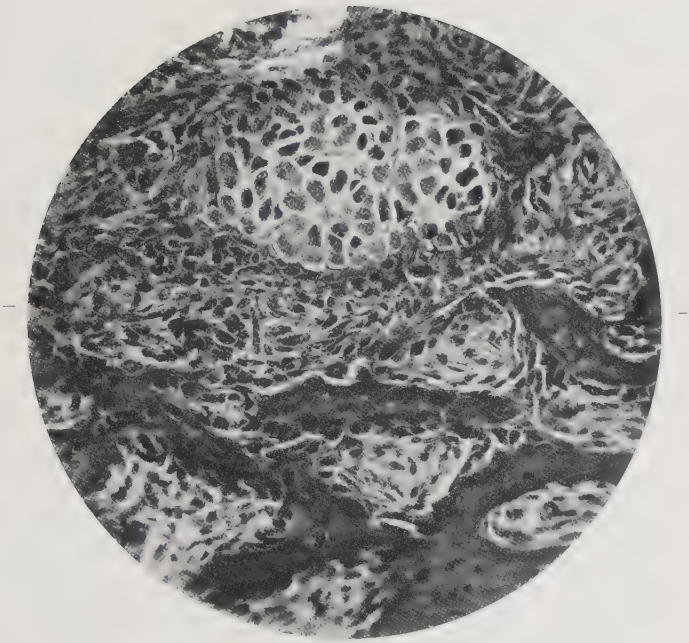


Fig. 25.

Samme Præparat som Fig. 21.

Focus af nydannet, traadfattig Brusk i Callus hos normalt Marsvin 10 Dage efter Operationen.

Tr. B. Traadfattig Brusk.
Ch. Chondroid.
O. B. Osteoide Bjælker.
O. Osteoblastem.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

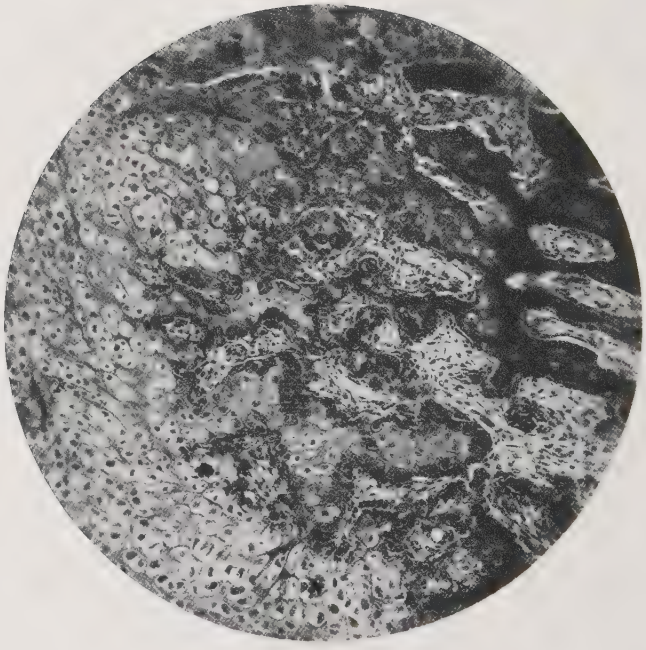


Fig. 26.

Enchondral Ossification i Callus hos normalt Marsvin 14 Dage efter Operationen.

Tr. B. Traadfattig Brusk.
D. B. Traadfattig Brusk med Degenerationsfænomener.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
O. B. Nydannede osteoide Bjælker.
O. Osteoblastem.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

Fig 26

Fig 26

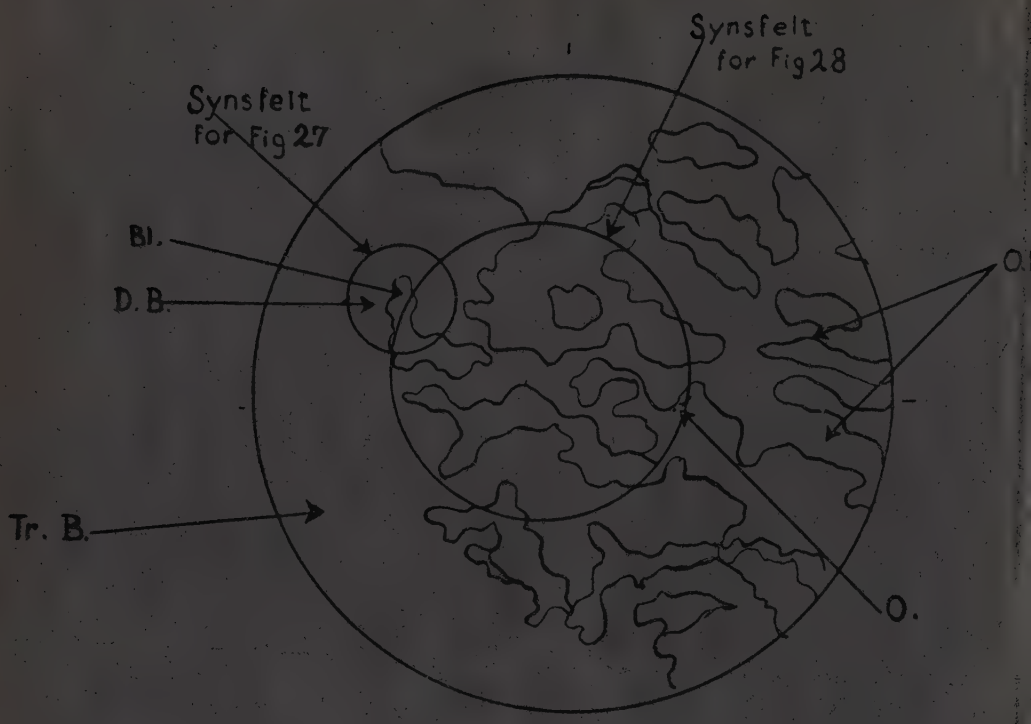


Fig. 27.

Samme Præparat som Fig. 26.

Enchondral Ossification i Callus hos normalt Marsvin 14 Dage efter Operationen.

Tr. B. Traadfattig Brusk.
D. B. E. Degenereret Bruskendoplasma.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
O. Begyndende Osteoblastem.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Dyr Nr. 56.

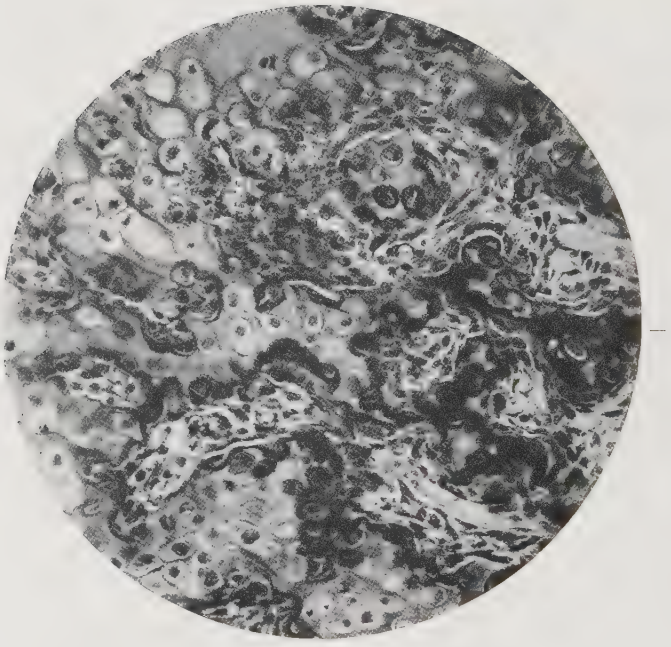


Fig. 28.

Samme Præparat som Fig. 26.

Ufærdige osteoide Bjælker, opstaaet ved enchondral Ossification i Callus hos normalt Marsvin 14 Dage efter Operationen.

D. B. Traadfattig Brusk med Degenerationsfænomener.
Bl. Fremtrængende Blastemtap.
O. V. Nydannet osteoidt Væv.
O. Osteoblastem.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

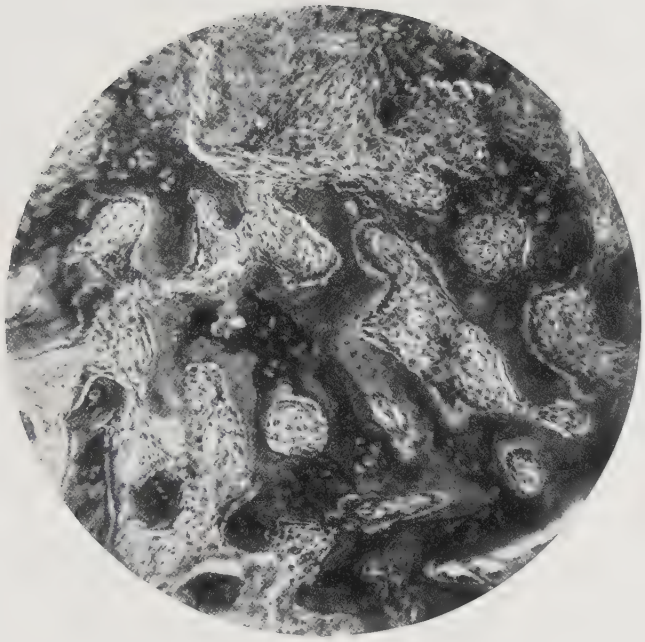


Fig. 29.

Nydannede osteoide Bjælker i Callus hos normalt Marsvin 22 Dage efter Operationen.

O. V. Osteoidt Væv.
O. Osteoblastem.
N. Kn. Nydannet Knoglevæv.
B. E. Rester af Bruskexoplasma.

(Hæmalun-Eosin) 90 × Forst.

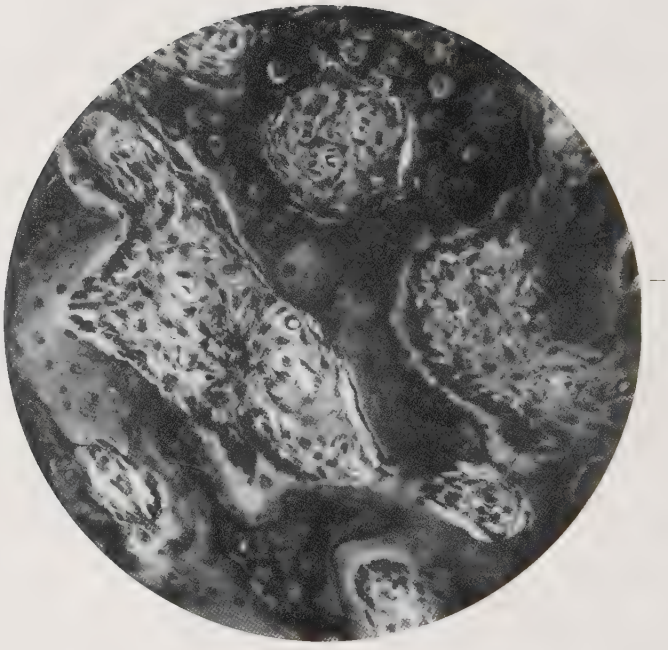


Fig. 30.

Samme Præparat som Fig 29.

Nydannede osteoide Bjælker i Callus hos normalt Marsvin 22 Dage efter Operationen.

O. Osteoblastem.
O. V. Osteoidt Væv.
Kn. V. Knoglevæv.
Br. E. Rester af Bruskexoplasma.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

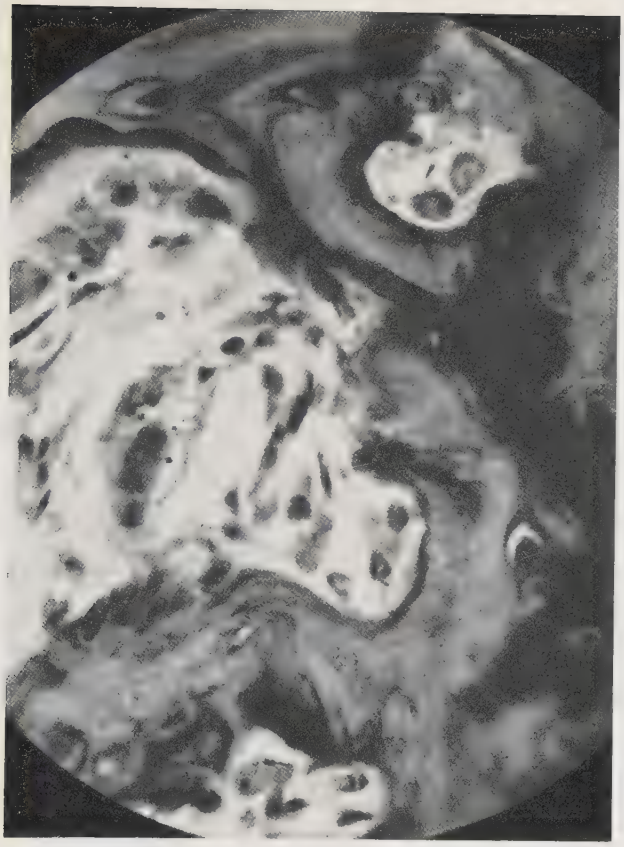


Fig. 31.

Nydannede Knoglebjælker opstaaet ved enchondral Ossification i Callus hos normal Rotte 26 Dage efter Operationen.

N. Kn. Nydannede Knoglebjælker.
O. V. Uforkalket osteoidt Væv.
O. Osteoblastem.
B. E. Rester af Bruskexoplasma.

(Hæmalun-Eosin) 720 × Forst. (Immersion).

reichs, der gaa ud paa, at »Cellerne« i chondroid Væv, Hyalinbrusk og »Faserknochen« i Virkeligheden er samme »Celleart« i forskellig Differentiering. Den Differentieringsform, under hvilken de paa et givet Tidspunkt befinder sig, afhænger da ifølge denne Forsker i første Linie af de mekaniske Forhold.

Hvad angaar de tumorlignende Intumescenser, der blev iagttagne omkring Fracturstedet, viser de sig mikroskopisk at bestaa af et Bindevæv, der ganske ligner det i Funiculus umbilicalis forekommende, idet det indeholder spredte Fibriller, rigeligt Ødem og ret talrige Kar. Disse Intumescenser ligger i Muskulaturen omkring Fracturstedet, udenpaa Periostets Adventitia, og maa opfattes som en selve Knoglehelingen uvedkommende Foreteelse, hvis Aarsag snarest maa søges i en Læsion af Muskulaturen — eller maaske snarere af dennes Kar — udenom selve Knoglen, hvorved fremkommer et intramuskulært Ødem; om nogen Ossification i disse Intumescenser er der ikke Tale. Nogen Interesse har disse Intumescenser kun derved, at man i dem maa se et Udtryk for tidligere Tiders Fejltagelse, at Callus udgaar fra den omgivende Muskulatur »le cal musculaire« *(Flourens* [73-74]).

Samtidig med, at den enchondrale Ossification afsluttes, vil vi nu finde, at den store Callusmasse, der ligger omkring Fracturstedet, udviser Tegn til Resorption paa det Sted, hvor dens Tykkelse er størst, nemlig lige udfor Fracturlinien. Paa dette Sted kan vi langs Periferien af Callus fra Perioden 18de—22de Dag paavise Resorptionslakuner, hvis Lokalisation senere ogsaa breder sig noget mere paa langs af Callus. Man kan saaledes, samtidig med at de enkelte osteoide Bjælker bliver sværere og mere massive, iagttage en Reduktion af selve Størrelsen af Callus ved Resorptionsfænomener, der begynder i Callus' Periferi. Senere lykkes det dog ikke at paavise nogen speciel Lokalisation af Resorptionslakunerne, idet disse da forekommer spredte rundt i hele Callusgebetet. Det er aldrig lykkedes mig i mine mikroskopiske Præparater at paavise nogen bestemt Orden af de osteoide Bjælker indenfor Callus, saaledes som *Zondek* og *Wehner* [297] i deres Præparater angiver at have set det; i disse Forskeres Præparater drejer det sig dog om dislocerede Fracturer, hvilket ikke er Tilfældet med mine.

Disse Nedbrydnings- og Opbygningsfænomener indenfor Callusmassen fører da til, at denne i Løbet af nogen Tid atter faar gen-

opbygget en for Belastningen hensigtsmæssig Knoglestruktur (*Wolff* [312-313], *Roux, Zondek); Wolff* benævner den Proces, hvorved dette foregaar, »Transformationsprozess«. Denne Forsker skelner i Knoglegenerationsprocessen skarpt mellem 2 Stadier, nemlig for det første selve Dannelsen af Callus, en »Verkittungsprozess«, for det andet Omformningen af Callus ved denne »Transformationsprozess«. Denne Adskillelse mener jeg dog ikke at kunne opretholde, da de forskellige Processer i Fracturhelingen griber i den Grad over i hinanden, at en Sondring paa denne Maade bliver ganske umulig, navnlig da de jo i alt væsentligt afhænger af statiske Forhold, hvorved Belastningen og Bandageringen kommer til at spille en saa betydelig Rolle. Transformationsprocessens Betydning er ganske benægtet af *Bier* [22], der hævdede, at Spongiosabjælkerne i Callus ikke ordner sig lovbundet efter »die funktionelle Struktur«. Af ovenfor omtalte Grund, nemlig den, at Fracturhelingens forskellige Stadier griber ind over hinanden i en saadan Grad, at en Sondring bliver umulig, kan jeg heller ikke opretholde den af *Dupuytren* foretagne Inddeling i provisorisk og definitiv Callus, fra hvilken Inddeling dog allerede *Gjør* (1857) og som nævnt endnu tidligere *Cruveilhier* (1816) tog Afstand.

Hvad angaar selve Fracturenderne af den læderede Knogle udviser disse — som omtalt — meget hurtigt i deres yderste Partier Tegn til Necrose med daarligt farvede Endoplasmaomraader, hvor vi finder pyknotiske Kærner og mange helt tomme Knoglelakuner; denne Necrose breder sig et lille Stykke bort fra Fracturstedet i Løbet af de første 40 Dage; der viser sig desuden allerede 4de Dag efter Fracturens Fremkomst talrige Resorptionslakuner lige udenfor de necrotiske Partier og i de Haverske Kanaler, der støder op til disse. (Fig. 32—33). Ogsaa inde i selve den compacte Corticalis kan man paavise demaskerede Protoplasmapartier, som man ved at følge i Seriesnit paa alle Sider ser omgivne af Knoglevæv; jeg benævner dem derfor »*intracorticale Osteoclaster*« (Fig. 34)*). Disse intracorticale Defekters Begrænsning udgøres af Buer, der er konvexe ind imod Defektens Centrum; de faar herved en vis Lighed med de Defekter, vi finder i Dentinet og her benævner Interglobularrum. Der paavises derimod ingen Tegn til lakunær Resorption af selve det necrotiske Parti, hvil-

*) Selvom Betegnelsen »Osteoclaster« ikke stemmer med min biologiske Opfattelse, og Brugen af Ordet derfor maatte synes inkonsekvent, vil jeg dog anvende det her udelukkende for at faa en anvendelig Betegnelse for disse intracorticale Defekter.

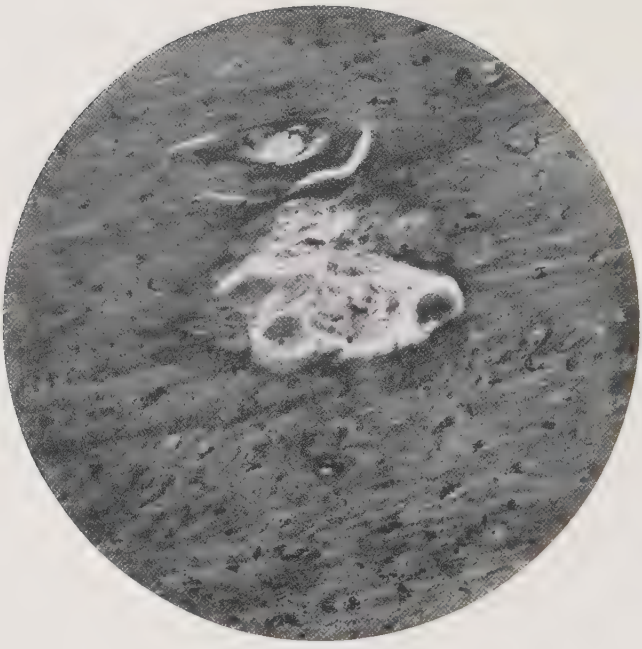


Fig. 32.

Begyndende indirekte Substitution i endnu vital Fracturende hos normalt Marsvin 18 Dage efter Operationen.

»Intracorticalt Henfald af levende Knoglevæv«.

O. C. Fracturendernes oprindelige Corticalis.
D. P. Demaskerede Protoplasmaomraader (»Osteoclaster«).

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

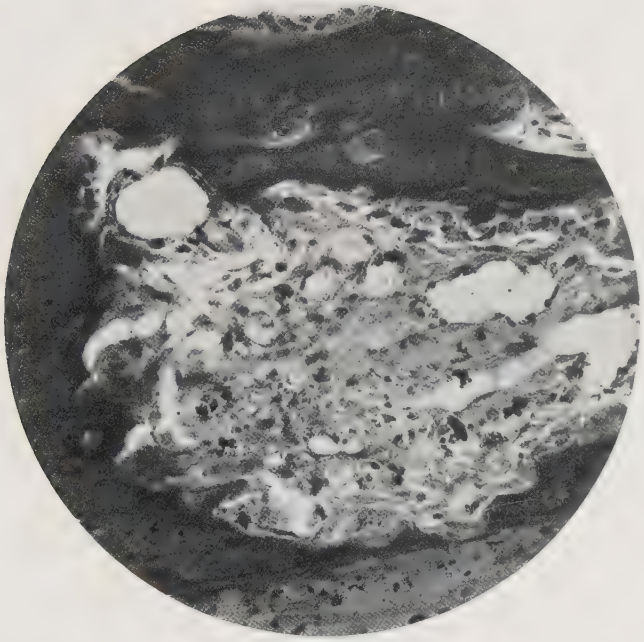


Fig. 33.

Samme Præparat som Fig. 32.

Indirekte Substitution i endnu vital Fracturende hos normalt Marsvin 18 Dage efter Operationen.

O. C. Fracturendernes oprindelige Corticalis.
D. P. Demaskerede Protoplasmaomraader (»Osteoclaster«).
O. Osteoblastem langs Lakunens Væg.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

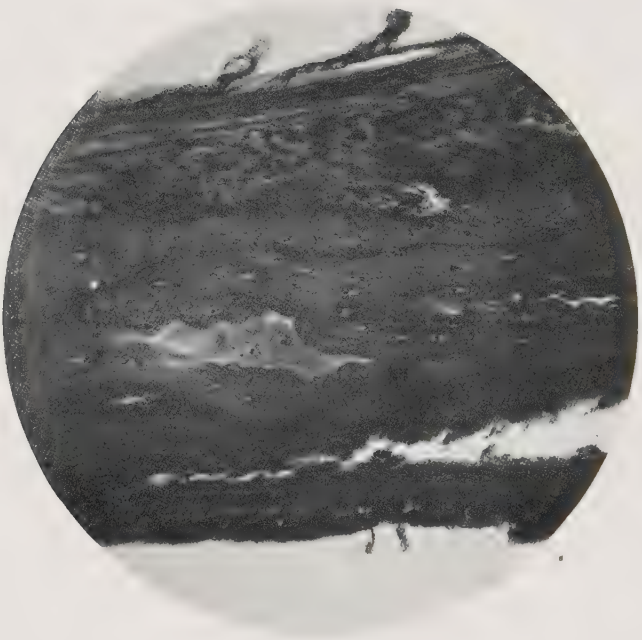


Fig. 34.

Opløsningsprocesser i endnu vitale Partier af Fracturende hos normalt Marsvin 50 Dage efter Operationen.

C. Oprindelig, endnu vital Corticalis.
Kn. V. Nydannet Knoglevæv.
D. P. Demaskeret Protoplasma (»Intracortical Osteoclast«), hvor der endnu findes Collagen i Ringe omkring de enkelte Endoplasmaomraader.
Str. Stribe, hvor Collagenet er forsvundet.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

ket ogsaa stemmer med *Häggqvists* Tankegang, ifølge hvilken Resorptionslakunernes Tilstedeværelse selvsagt maa være betinget deraf, at Knoglen er vital. Paa de senere Tidspunkter vil man se, hvorledes den necrotiske Corticalis sine Steder er reduceret meget betydeligt i Tykkelse paa Steder, der udimod det nydannede Knoglevæv dels begrænses af flere konkave Buer (Fig. 35) som Udtryk for den lakunære Resorption, vi paa tidligere Tidspunkter, inden Knoglen paa dette Sted necrotiserede, saa her, dels begrænses i dybe Udskæringer, i hvilke man først ser stærkt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv (osteogent Væv) med talrige Endoplasmaomraader langs Lakunens Væg, senere det nye Knoglevæv ligge; disse Udskæringer strækker sig som omtalt flere Steder igennem hele Corticalis' Tykkelse. I selve det necrotiske Knoglevæv, hvori disse Defekter findes, ses Tegn paa Opløsning; disse Opløsningsprocesser findes i Exoplasmaet, hvor Collagenet først viser mindre homogen Struktur; de enkelte Fibriller kan flere Steder isoleres fra hinanden, hvilket er en Følge af, at en Del af dem forsvinder, hvorved de resterende tydeligt kan skelnes; vi finder Fibrillerne selv ujævne, i kornet Henfald, og senere kan man endog paavise Partier, hvor Collagenet ganske er forsvundet. Dette kornede Henfald af Collagenet er — som tidligere (p. 68) omtalt — for Bindevævets Vedkommende beskrevet af *Häggqvist,* men angaaende Knoglevæv er det ikke lykkedes mig at finde det omtalt i Litteraturen. Ogsaa Kalken forsvinder til Dels fra de necrotiske Knoglepartier. Dette Henfald af Kalk og Collagen i det necrotiske Væv, hvilket jeg benævner »*intracorticalt Henfald af dødt Knoglevæv*«, maa holdes skarpt adskilt fra det »*intracorticale Henfald af levende Knoglevæv*«, hvorved ses Optræden af »intracorticale Osteoclaster«.

Det er altsaa ud fra de mikroskopiske Præparater klart, at det yderste Stykke af Fracturenderne til Dels afdør og i alt Fald ganske substitueres af nyt, ungt Knoglevæv. Vi er her desværre ikke i Stand til direkte at iagttage det nye Væv's Indvækst, men er henvist til at rekonstruere denne Proces paa Grundlag af det histologiske Billede, saaledes som vi ser det i vore Præparater. Maaden, hvorpaa en saadan Substitution foregaar, er blevet gjort til Genstand for talrige Undersøgelser; disse har drejet sig om Spørgsmaalet, hvorledes det gaar transplanterede Knoglestykker, idet Reorganisationen af saadanne maa være at sidestille med Reorganisationen af de necrotiske Fracturender. Vi vil her ganske se bort fra de Forskere, der som *Ollier* [217-218]

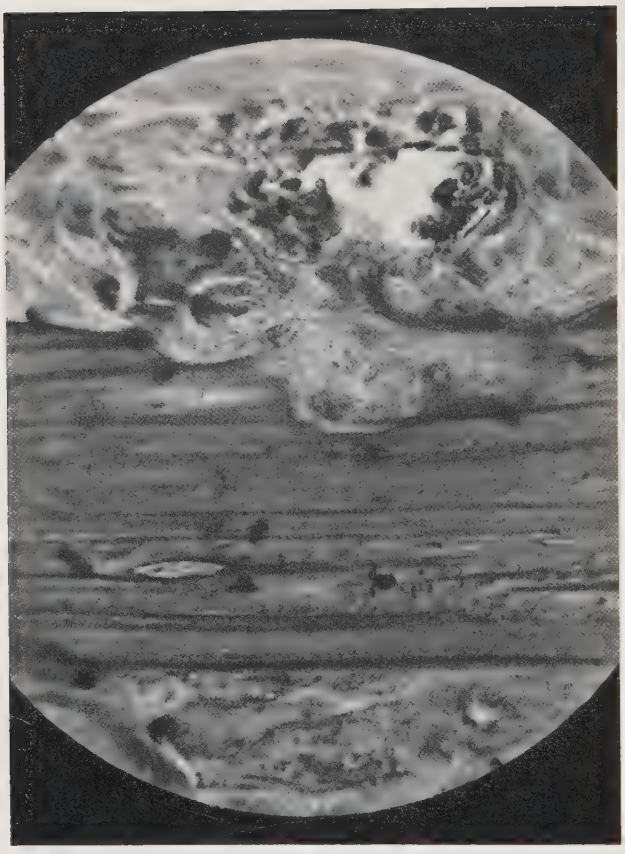


Fig. 35.

Indirekte Substitution hos normal Rotte 35 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.
Ost. Indvoksende osteogent Væv.
E. C. Endostal Callus.
C. F. Opløsningsfænomener i Exoplasmaet, idet de collagene Fibriller ses i »kornet Henfald«.

Det bemærkes, at Udskæringerne maa tænkes opstaaet ved lakunær Resorption, saaledes at det altsaa drejer sig om nu tomme Resorptionslakuner.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Dyr. Nr. A 38.

og senere *Mac Ewen* og *Matti*[195] har ment, at et saadant Transplantat forbliver i Live og saaledes heler ind, idet det jo i mine Præparater utvivlsomt — i alt Fald for en stor Del — drejer sig om Erstatning af necrotisk Knoglevæv. Vi vil ogsaa tage Afstand fra *Baschkirzew & Petrows* iøvrigt ikke uinteressante Opfattelse, der gaar ud paa, at det afdøde Transplantat substitueres, men at Nydannelsen af Knoglevævet foregaar ved en Metaplasi fra det extraskeletale unge Bindevæv, der dannes omkring Transplantatet, et Standpunkt, der imødegaas kraftigt af *Mayer & Wehner*. Senere kommer denne Opfattelse imidlertid atter frem, idet *Wjereszinski*, der ser Transplantatet ombyttes af karrigt Bindevæv, der senere bliver til Knogle, paa Grundlag heraf endog anbefaler at udfylde Knogledefekter med talrige fine Knoglestykker; men, tilføjer han dog, "am besten mit Periost". I Modsætning til denne Opfattelse angaaende Substitution fra det extraskeletale Bindevæv betoner *Orell**), at Substitutionen foregaar fra »Knoglebindevævet«, hvorved han vil forstaa Periost, Endost og Bindevævet i de Haverske Kanaler. Endelig maa jeg ligesom *Erdheim* tage Afstand fra *Cornil & Coudrays* Opfattelse, der gaar ud paa, at de necrotiske Knogleender ikke nedbrydes, men bliver staaende til Fixation for Callus.

De fleste Forskere er enige om, at Erstatningen foregaar derved, at det unge Knoglevæv vokser ind i det necrotiske Omraade udefra; Spørgsmaalet er imidlertid det, om Fracturendernes Corticalis erstattes direkte, derved at den unge Knogle fra Overfladen uden forudgaaende Resorption af det necrotiske Knoglevæv, trænger ind i dette, opløser den gamle Substans og anvender Kalksaltene, der herved bliver fri, til Opbyggelse af nyt Knoglevæv. Denne Nedbrydning og Genopbygning maa da tænkes at foregaa ved »Osteoblasternes« Virksomhed, idet disse altsaa ifølge denne Opfattelse saavel kan opløse gammelt Knoglevæv som opbygge nyt. Det er denne direkte Substitionsmetode, som *Marchand* og hans Elev *Barth*[15-16-17] beskrev under Navnet »*schleichender Ersatz*« (Fig. 36-37), og som senere desuden er iagttaget af *Mayer & Wehner* samt *Burchkardt*[41]. *Mayer & Wehner* iagttog paa Overfladen af et Transplantat, i de tidligere Stadier, et Lag osteoidt Væv uden Tegn paa lakunær Resorption; senere tiltog det unge Knoglevæv paa det gamles Bekostning, indtil dette forsvandt og blev fuldstændigt erstattet af det nye; de iagttog endvidere, at

*) *Orell, Svante:* Studien über Knochenimplantation und Knochenneubildung. Acta chir. Scandinav. **74**, Suppl. 31, 1934, p. 93.

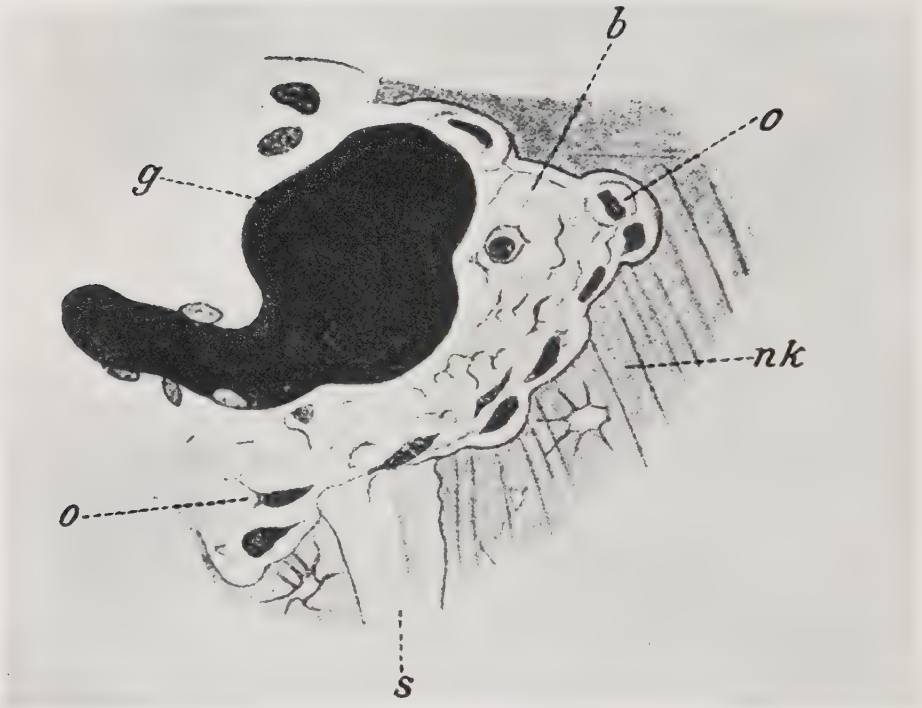


Fig. 36.

»Schleichender Ersatz« fra et indhelet Knogletransplantat efter 25 Dages Forløb.

g. Blodkar.
n. K. Necrotisk Knoglevæv med tomme Knoglelakuner.
O. »Osteoblaster« i Karrets Omgivelser, liggende i konkave Indskæringer i Knoglesubstansen.
b. Bindevæv, noget opsvulmet.

(Efter Marchand).

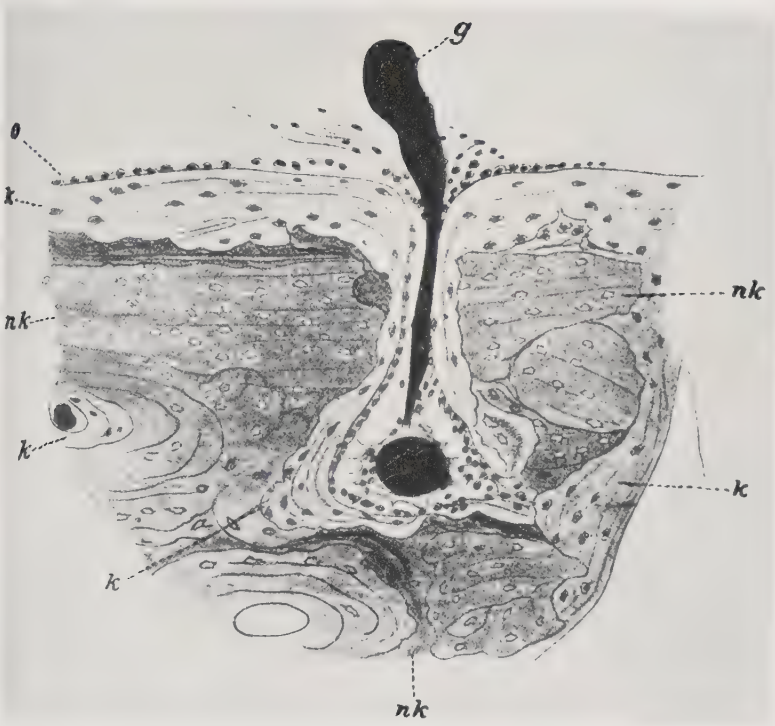


Fig. 37.

»Schleichender Ersatz«. Knoglenydannelse af et Marvrum og i Omegnen af et Kar (frisk implanteret Knoglestykke efter 49 Dages Forløb).

o. »Osteoblaster«.
k. Nydannet Knoglevæv.
nk. Necrotisk Knoglevæv.
g. Blodkar.

(Efter Marchand).

Knoglecellerne paa Grænsen mellem nyt og gammelt Knoglevæv laa tættere og var talrigere end i det oprindelige; flere Steder fandtes direkte Kærnedelinger. Endvidere bemærkede de Tilstedeværelse af unge Knogleceller i det necrotiske Afsnits Knoglecaviteter. Alle disse Iagttagelser tog de til Indtægt for Læren om den direkte Substitution, idet de troede paa en direkte Indvandring af det unge Knoglevævs »Celler« gennem den gamle Knogles Canaliculi.

Foruden ved denne direkte Substitution (»schleichender Ersatz«) kan Fracturenderne tænkes erstattet indirekte; man vil herved forstaa en Substitutionsmetode, ved hvilken det necrotiske Knoglevæv først resorberes for derpaa ved Apposition at erstattes med nyt. Denne Form for Substitution blev saaledes beskrevet af *Axhausen* [7-8-9-10], der saa den gamle Knogle forsvinde udelukkende ved lakunær Resorption, for derefter at erstattes ved Apposition. *Frangenheim* bemærkede saavel i sine Dyreforsøg som i Præparater fra Mennesker, at Substitution ved Resorption og Apposition er den hyppigste, men foruden dette tilskrev han det osteoide Væv Evnen til Resorption med samtidig Erstatning. *Läwen, Lexer* [158-160] og *Kornew* iagttog saavel direkte Substitution som indirekte ved lakunær Resorption og derpaa følgende Apposition. *Lexer* iagttog en Indvandring af enkelte unge »Knogleceller« i den gamle Substans paa Steder, hvor den ellers skarpe Grænse mellem nyt og gammelt Knoglevæv paa et Stykke var uskarp og afbrudt; da han foruden Tilstedeværelsen af disse »Celler« i den necrotiske Substans tillige saa en Ændring af deres Længdeakses Retning, tog han dette til Indtægt for den Opfattelse, at der fandt en direkte Indvandring Sted i de tomme Huler.

Lexer fandt altsaa saavel direkte som indirekte Substitution, dog med vekslende Overvægt, afhængigt af Forholdene, idet »Je rascher das Transplantat ernährt wird, desto mehr Osteoplasten können lebens- und wucherungsfähig bleiben, und umso eher wird die knochenbildende Tätigkeit des einwachsenden Keimgewebes gegenüber seiner resorbierenden Eigenschaft hervortreten«*); senere anfører *Lexer:* »Resorption und Apposition dagegen herrschen in solchen »ersatzschwachen« Lagern, an den Transplantaten vor, bei deren Einheilung unzweifelhaft Störungen vorhanden waren«.**)

*) *Lexer, Erich:* Die freien Transplantationen. II. Neue Deutsche Chirurgie 26 B. Stuttg. 1924, p. 21.

**) *ib.* : p. 22.

I mine egne Præparater finder jeg – som nævnt — at Erstatningen af Fracturenderne foregaar samtidig paa to ganske forskellige Maader, nemlig:

1) Ved lakunær Resorption og derpaa følgende Apposition *(indirekte Substitution)*, denne Erstatningsmaade findes udelukkende ved vital Knogle.

2) Ved kornet Henfald af Collagenet og Resorption af Kalken med efterfølgende Indvækst af osteogent Væv, der uddifferentierer Osteoblastem; dette danner atter Knoglevæv *(direkte Substitution)*. Denne Erstatningsmaade findes udelukkende ved necrotisk Knogle.

Ved den første Erstatningsform — den indirekte Substitution — ses demaskerede Protoplasmagebeter dels paa Overfladen som »Osteoclaster« i Howshipske Lakuner, dels intracorticalt som »intracorticale Osteoclaster«; de saaledes fremkomne Defekter udfyldes derefter med nyt Knoglevæv. Necrotiserer senere de her omtalte Steder, forsvinder ogsaa »Osteoclasterne«, hvorpaa man kan se Optræden af tomme Howshipske Lakuner langs det necrotiske Knoglevæv.

Hvad specielt den sidste Erstatningsform — den direkte Substitution — angaar, ses den til en vis Grad at minde om den af *Barth* og *Marchand* beskrevne »schleichender Ersatz«, men den foregaar dog ikke paa ganske samme Maade som denne; disse to Forskere tillagde nemlig »Osteoblasterne« saavel nedbrydende som opbyggende Egenskaber; de nedbryder saaledes primært det necrotiske Knoglevæv og opbygger derefter nyt. Helt kan jeg ikke dele denne Opfattelse, thi ifølge mine Præparater henfalder det necrotiske Knoglevæv først ved kornet Henfald af Collagenet og Resorption af Kalken; udefra vokser derefter udifferentieret Bindevæv (osteogent Væv) ind i det henfaldende Væv (Fig. 38); fra det osteogene Væv uddifferentieres Osteoblastem, der atter nydanner Knoglevæv til Erstatning af Defekten (Fig. 39—40—41—42—43).

At der virkelig findes en Væsensforskel imellem Erstatningen af levende og necrotisk Knoglevæv, fremgaar ogsaa med al ønskelig Tydelighed af *Orells* tidligere omtalte Arbejde, uden at denne iøvrigt udmærkede Forsker selv er ganske klar derover. Man kan af hans Mikrofotografier se, hvorledes Resorptionslakunerne kun indeholder

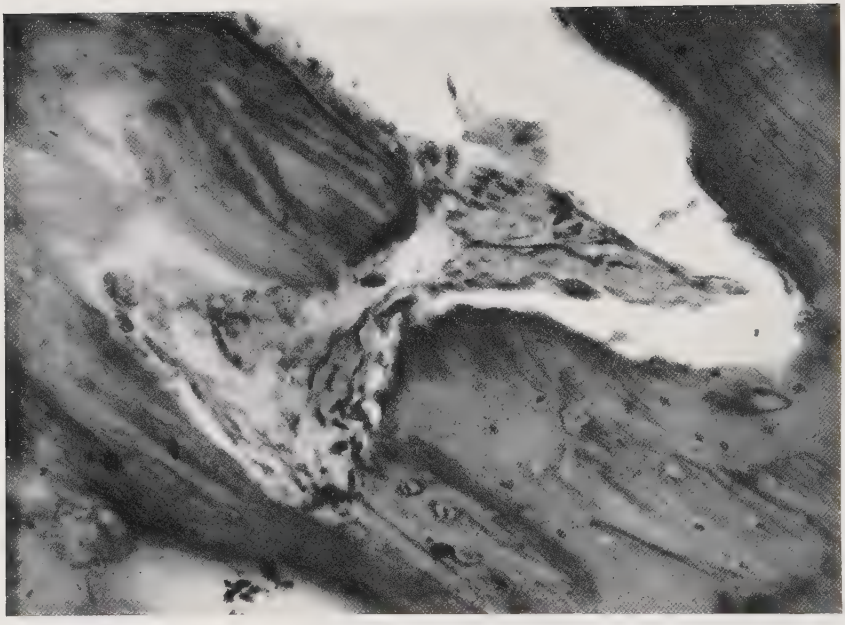


Fig. 38.

Direkte Substitution hos normalt Marsvin 40 Dage efter Operationen.

O. C. Fibulas oprindelige Corticalis.
O. G. V. Indvoksende osteogent Væv.
O. Osteoblastem langs Lakunens Væg.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 250 × Forst.

Fig. 39.

Direkte Substitution hos normal Rotte 35 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.
O. V. Nydannet osteoidt Væv langs Lakunens Væg.
Bl. Blodkar i det indvoksende Væv.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

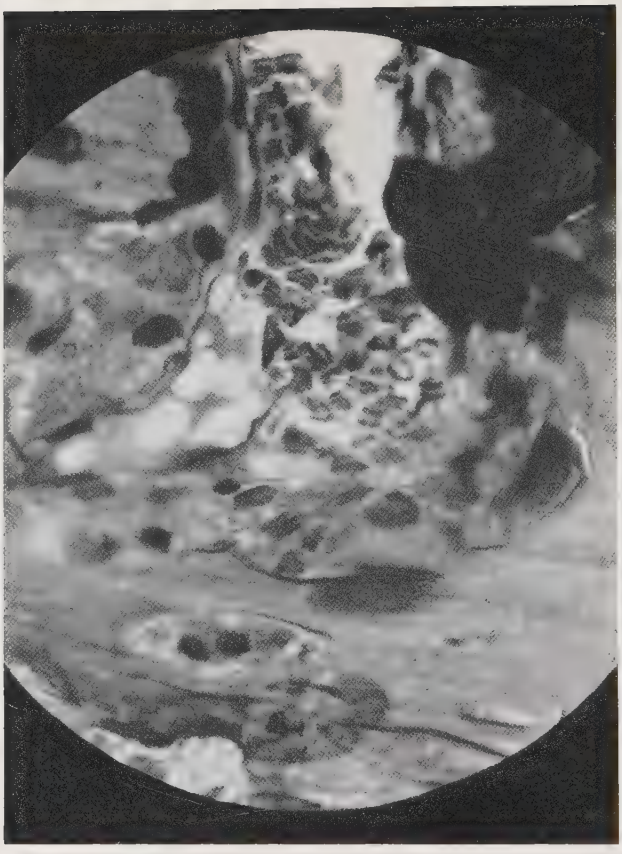


Fig. 40.

Samme Præparat som Fig. 39.

Direkte Substitution hos normal Rotte 35 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.
O. V. Nydannet osteoidt Væv langs Lakunens Væg.
Bl. Blodkar.

(Hæmalun-Eosin) 720 × Forst. (Immersion).

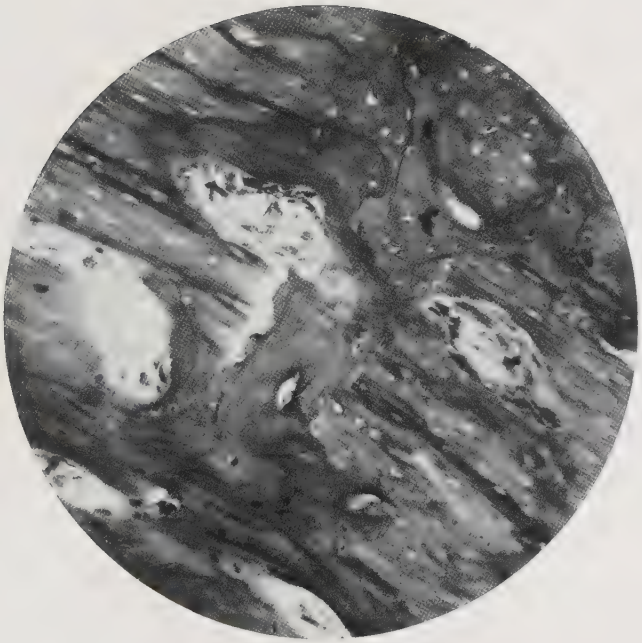


Fig. 41.

Direkte Substitution hos normalt Marsvin 40 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.

N. Kn. Nydannet Knoglevæv, der har erstattet den necrotiske Corticalis.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

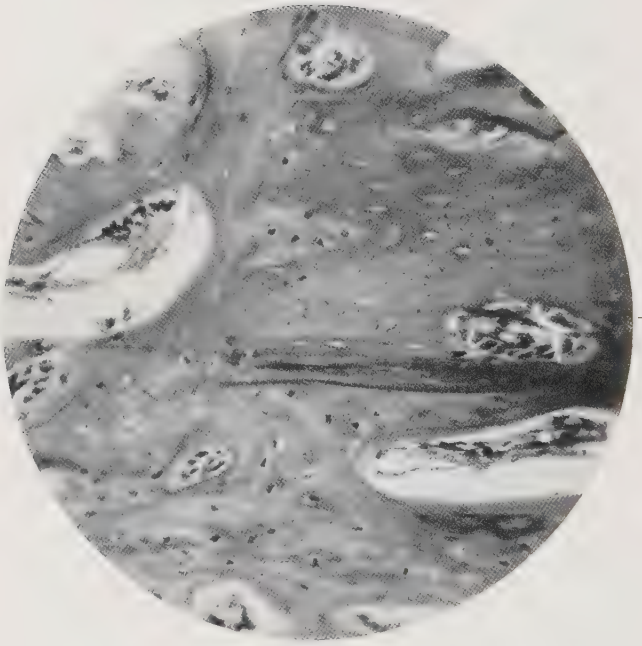


Fig. 42.

Direkte Substitution hos normalt Marsvin 26 Dage efter Operationen.

N. Kn. Nydannet Knoglevæv i Udskæringer i det necrotiske.
O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

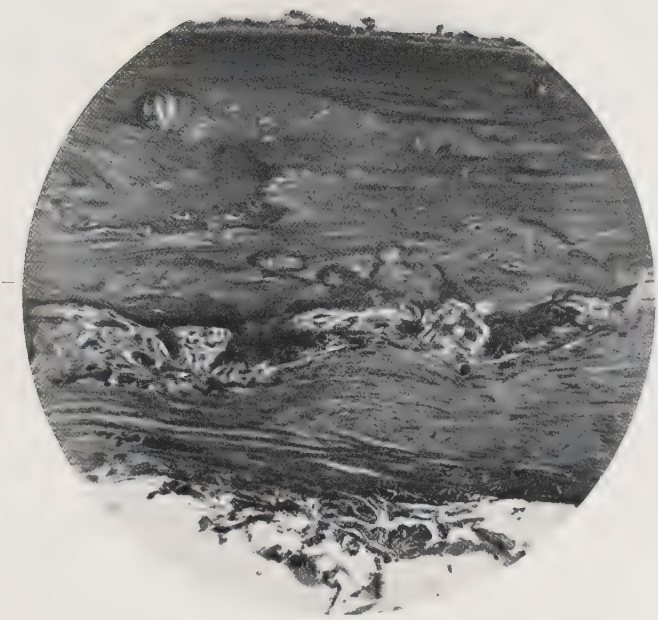


Fig. 43.

Direkte Substitution hos normal Rotte 35 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.

N. Kn. Nydannet Knoglevæv, der ligger lige op til den i Tykkelse stærkt reducerede Corticalis, idet det udfylder Udskæringen i denne.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

»Osteoclaster« de Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret*), medens disse Lakuner er tomme langs de necrotiske Knoglepartier**). Endskønt Lakunerne her er tomme, bliver de dog af Orell betegnet »Osteoklasten — Howshipsche Lakunen«. Orell har altsaa iagttaget en Opløsning af det necrotiske Knoglevæv, uden at han dog er gaaet nærmere ind paa Mekanismen ved denne Opløsningsproces.

Løsningen af det Spørgsmaal, hvorledes de necrotiske Fracturender gaar til Grunde og erstattes, kan dog ikke ganske fuldføres i det Tidsrum, som mine Forsøg har strakt sig over; den maa søges i Forsøgsrækker, der strækker sig over lange Tidsrum — i det mindste 1 Aar — idet disse Processer foregaar meget langsomt.

RÉSUMÉ

Sammenfattende finder vi altsaa ved Fracturhelingen hos det normale Marsvin følgende:

1) Et Fracturhæmatom, der meget hurtigt forsvinder.
2) Den egentlige Regeneration udgaar fra Periost, Endost og Marv; Periostet har større Betydning for Helingen end Endost og Marv.
3) Regenerationen begynder som en Betændelse, der indledes med
4) voldsom Hyperæmi, hvorefter der ved Exsudation og Celleemigration hurtigt dannes et rigt vasculariseret Granulationsvæv, der udmærker sig ved sit store Indhold af collagene Fibriller.
5) Fra det udifferentierede Bindevæv uddifferentieres Osteoblastem, i hvis Exoplasma disse collagene Fibriller aflejres som Bundter, udenpaa hvilke uddifferentieres nyt Osteoblastem. Bundterne forbener ved direkte Ossification.
6) En Del af Bindevævet lige ud for Fracturlinien omdannes til Brusk. Denne Brusk forbener udelukkende ved enchondral Ossification.
7) Regenerationsprocessen skrider hurtigst frem i de Partier af Callus, der ligger fjernt fra Fracturlinien (»periostal Fjernreaktion«); disse Partier resorberes tillige hurtigst igen.

*) *Orell, Svante:* Studien über Knochenimplantation und Knochenneubildung. Acta chir. Scandinav. **74.** Suppl. 31, 1934, Fig. 6, p. 103, Fig. 16, p. 113.
**) *ib.* : Fig. 4, p. 101, Fig. 12, p. 109, Fig. 13, p. 110, Fig. 18, p. 115.

8) Callus omformes gradvis ved Resorption og Apposition, saaledes at den efterhaanden faar en for Knoglens Funktion hensigtsmæssig Struktur (»Transformationsprocessen«).

9) Fra Knoglevævet i Fracturenderne foregaar ingen Regeneration; Fracturenderne necrotiserer. Det necrotiske Knoglevæv erstattes derefter af nyt, dels ved lakunær Resorption og Apposition (indirekte Substitution), dels ved direkte Substitution.

FRACTURHELINGEN HOS DET SCORBUTISKE MARSVIN

TIL Undersøgelserne angaaende Fracturhelingen hos det scorbutiske Marsvin er anvendt 35 Dyr opstillede paa den tidligere beskrevne Maade. Grundet paa Scorbutens Gravitet er det dog ikke lykkedes at følge noget Dyr længere end til 35te Dag efter Operationen, idet de Dyr, der levede længst, nævnte Dag var saa daarlige, at man saa sig nødsaget til at dræbe dem.

De Reaktioner, der har Interesse i Fracturhelingen, har hos mine Dyr indfundet sig 7—10 Dage efter Læsionen, hvorfor jeg — foruden de Dyr, der er blevet aflivede efter de tidligere nævnte Tidsrum — har dræbt to Marsvin 8 Dage, to 9 Dage og tre 10 Dage efter Læsionen.

Som Symptomer paa Scorbut har jeg hos mine Dyr foruden Vægttabet paavist de af *Höjer**) beskrevne. Det første af disse er Dyrenes Uvilje til at bevæge sig, en Uvilje, der efter *Höjer* beror paa Muskelsvaghed, og som navnlig ytrer sig ved en svagere Reaktion paa pludselig indtrædende stærk Støj, for hvilken de normale Marsvin reagerer stærkt og øjeblikkeligt. Dertil kommer en Pseudoparalyse af Bagbenene, idet Dyrene slæber disse efter sig uden at tage Støtte. Denne Tilstand beror efter *Höjer* paa en Bagoverbøjning af den øverste Del af Tibias Diaphyse. Endelig præsenterer Pelsen sig ikke glat som hos de normale Dyr; den bliver meget hurtigt strittende.

Ved Sectionen kan man hos disse Dyr paavise Hæmorrhagier omkring Extremiteternes Led, stærkest og betydeligst i Regiones subscapulares og omkring Knæleddene. De subscapulære Blødninger, som jeg ikke har set omtalt i Litteraturen, er af *Lund***) her paa Instituttet paavist som et ret konstant og meget tidligt optrædende Symptom ved Scorbut. Desuden kan man iagttage Forandringer af Knoglerne, der bliver mere brydbare, og af Tænderne, der sidder mindre fast i Kæberne; dette er navnlig Tilfældet for Molarernes Vedkommende.

---

*) *Höjer, J. Axel:* Studies in Scurvy. (Acta pædiatrica **3**, Suppl.) Uppsala 1924, p. 30.
**) *Lund, Helge:* (Mundtlig Meddelelse).

Oversigt over de anvendte Dyr.
(De med (+) mærkede Dyr er døde spontant af deres Scorbut.)

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Ope-rationen
1	21 Dage	185 gr	147 gr	128 gr	4
2	—	190 —	153 —	130 —	4
3	—	166 —	145 —	142 —	4
4	—	205 —	230 —	207 —	4
5	—	166 —	135 —	126 —	6(+)
6	—	185 —	164 —	130 —	6(+)
7	—	222 —	182 —	160 —	7(+)
8	—	205 —	216 —	148 —	7(+)
9	—	205 —	236 —	210 —	8(+)
10	—	205 —	240 —	224 —	8
11	—	192 —	210 —	192 —	8
12	—	190 —	204 —	194 —	9
13	—	190 —	177 —	172 —	9(+)
14	—	198 —	164 —	145 —	10
15	—	208 —	232 —	156 —	10
16	—	205 —	270 —	148 —	12(+)
17	—	202 —	245 —	170 —	12(+)
18	—	218 —	282 —	188 —	14
19	—	196 —	198 —	172 —	14(+)
20	—	204 —	212 —	176 —	14
21	—	160 —	148 —	132 —	16(+)
22	—	192 —	170 —	144 —	16(+)
23	—	212 —	265 —	180 —	18
24	—	250 —	340 —	196 —	18
25	—	206 —	246 —	154 —	18
26	—	184 —	236 —	168 —	19(+)
27	—	194 —	206 —	146 —	19(+)
28	—	218 —	244 —	143 —	22
29	—	205 —	240 —	160 —	22
30	—	224 —	288 —	182 —	22(+)
31	—	195 —	252 —	155 —	24(+)
32	—	210 —	194 —	132 —	26
33	—	198 —	246 —	144 —	26
34	—	200 —	192 —	132 —	35
35	—	205 —	214 —	140 —	35

Jeg har hos disse scorbutiske Dyr foretaget mikroskopiske Undersøgelser af Underkæben og Tænderne, idet Underkæben uddissekeres og flækkes i Midtlinien. Den ene Halvdel undersøges mikroskopisk

i et Snit, der gaar axialt igennem Incisiven, medens den anden Halvdel undersøges mikroskopisk i *Höjers* Tværsnit, der ligger som et Frontalsnit igennem 1ste Molaren, et Snit, der altsaa maa ramme Incisiven paa tværs. Ved Undersøgelserne har jeg hos alle mine scorbutiske Dyr kunnet paavise de af *Höjer & Westin* [130-301-304] samt *Wilton* [306] beskrevne Forandringer i Tænderne. Den tidligst optrædende af disse Forandringer bestaar af en Uorden i Odontoblastemet, hvis enkelte Endoplasmaomraader mister deres Form og regelmæssige Lejring; desuden ophører Udløberne med de *Tomes*'ske Kanaler. I Odontoblastemet optræder Partier, hvor Endoplasmagebeterne er mere rundagtige, hvorved Odontoblastemet her mere ligner et Osteoblastem. Odontoblastemet forsvinder efterhaanden ganske; der optræder amorphe Forkalkninger i Prædentinet, og i Slutstadierne ses paa Indersiden af dette forkalkede Prædentin Optræden af nyt Haardtvæv, Pulpaknogle af spongiøs, porøs Struktur. Disse Forandringer optræder tidligere i Tændernes Apex end i *Höjers* Tværsnit, hvorfor de ogsaa i de tidligere Stadier lettest paavises i Axialsnittet gennem Incisiven.

KASUISTIK

Dyr Nr. 1, 2, 3, 4. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne.*) Forperiode 21 Dage. Dræbte 4 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en fuldstændig løs Fractur, med et moderat Hæmatom omkring og imellem Fracturenderne. Disse viser ingen Tegn til Reaktion; specielt kan man ikke paavise nogen Fortykkelse.

Ved Mikroskopi forefindes ligeledes et moderat Hæmatom, der ligger imellem og omkring Fracturenderne og strækker sig et Stykke ind i Marvhulen, idet man disse Steder kan iagttage en til Dels strukturløs Masse (Blodplasmaet), hvori man dog kan erkende Erythrocytskygger. Overgangen mellem dette Hæmatom og den øvrige Knoglemarv er vanskelig at erkende, idet denne sidste er rig paa stærkt dilaterede Kar og tillige Sæde for ret talrige spredte Blødninger. I dette Fracturhæmatom findes ogsaa flere Steder Netværk af Fibrin.

Der er ingen Reaktion fra Periostets Cambiumlag eller Endostet i Form af Fortykkelser de nævnte Steder. Der ses specielt hverken Tegn til Dannelsen af et Granulationsvæv eller — i alt Fald for Periostets Vedkommende — nogen Hyperæmi. Hvorvidt Endostet og det yderste Stykke af Marven er særlig hyperæmisk, kan man ikke afgøre med Sikkerhed paa Grund af de i Marven ogsaa andre Steder forekommende dilaterede Kar og talrige spredte Blødninger. Flere Steder i mine Præparater findes subperiostale Hæmatomer lige ved Fracturstedet.

---

*) Angaaende Symptomerne paa Scorbut henvises til Beskrivelsen p. 149—151.

Knoglevævet i selve Fracturendernes yderste Partier viser Tegn til Necrose med Endoplasmagebeter, der er ganske uimodtagelige for Farve, hvorved denne meget smalle Zone ses med tomme Knoglelakuner. Det lykkes ikke at paavise Resorptionslakuner langs Knoglens gamle Corticalis.

Dyr Nr. 5, 6, 7, 8. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Forperiode 21 Dage. Nr. 5 og 6 døde 6 Dage efter Fracturens Fremkomst, Nr. 7 og 8 døde 7 Dage derefter.

Ved Sectionen findes — ligesom efter forrige Stadium — en fuldstændig løs Fractur med et meget moderat Hæmatom. Man kan heller ikke nu makroskopisk paavise Antydning af Regenerationsfænomener, specielt ses ingen Fortykkelser af Fracturenderne.

Ved Mikroskopien findes ogsaa paa dette Tidspunkt imellem og omkring Fracturenderne et yderst moderat Hæmatom, der de fleste Steder er omdannet til et Netværk af Fibrin, i hvilket man flere Steder tydeligt kan skelne Erythrocytskygger, medens man andre Steder staar overfor en fuldstændig strukturløs Klump. Vi kan nu noget tydeligere erkende en ret skarp Grænse mellem det øvrige Marvvæv med de talrige udvidede Kar og spredte Blødninger og det her omtalte Fracturhæmatom. Heller ikke paa dette Tidspunkt findes nogen Reaktion fra Periostet eller Endostet, idet man disse Steder hverken finder Hyperæmi eller andre Betændelsesfænomener, specielt ingen Tegn til Dannelsen af et Granulationsvæv. Hvorvidt der findes nogen speciel Reaktion fra Marvens Side er man heller ikke paa indeværende Tidspunkt i Stand til at bedømme, da en eventuel Reaktion med denne Lokalisation ganske maatte maskeres af det paa dette Sted værende Fracturhæmatom.

Knoglevævet i Fracturendernes yderste Partier er necrotisk med ufarvede Endoplasmaomraader; lige indenfor denne necrotiske Zone, paa Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret, forefindes Resorptionslakuner, dog i yderst ringe Antal, og der ses saavel i det necrotiske som i det stadig levende Knoglevæv Steder, hvor Collagenet paa ganske smaa Partier er helt forsvundet, andre Steder, hvor dets Struktur er noget mindre homogen.

Dyr Nr. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Forperiode 21 Dage. Nr. 9 død og Nr. 10 og 11 dræbte 8 Dage efter Fracturens Fremkomst, Nr. 12 dræbt, Nr. 13 død 9 Dage derefter, Nr. 14 og 15 dræbte 10 Dage derefter.

Der findes ved Sectionen en stadig fuldstændig løs Fractur, ved hvilken man heller ikke nu kan erkende noget Tegn til Regeneration; Fracturenderne er stadig uden makroskopisk paaviselige Fortykkelser, og der er heller ingen Tegn til, at Fracturen overhovedet vil holde sammen. Noget Fracturhæmatom kan man paa nærværende Tidspunkt ikke længere paavise.

Man finder imidlertid ved Mikroskopi i dette Stadium, at visse Reaktioner indfinder sig fra saavel Periostet som Endostet og Marven; de Forandringer,der stammer fra Endostet og Marven, er dog yderst smaa og sparsomme i Forhold til de periostale. De Reaktioner, som der her er Tale om, optræder tidligst 8de Dag, saaledes at vi paa dette Tidspunkt (Nr. 9, 10, 11) ser en meget moderat langstrakt Fortykkelse af Periostets Cambiumlag. Denne Fortykkelse paavises i betydelig Udstrækning paa begge Sider af Fracturstedet som en tynd Kappe udenpaa Knoglen og strækker sig tillige ind imellem Fracturenderne, hvor man desuden finder en Del Rester af Fracturhæmatomet i Form af Klumper, i hvilke man overhovedet ikke kan erkende nogen Struktur. Endostet er ligeledes Sæde for en yderst moderat Fortykkelse, hvis Udstræk-

ning efter Fladen dog ikke tilnærmelsesvis kan maale sig med Udstrækningen af den periostale; endelig findes i Marven nogle Forandringer, der strækker sig som et ganske smalt Bælte tværs over Marvhulen. Den periostale og endostale Fortykkelse, samt Forandringerne i Marven bestaar i Dannelsen af et Granulationsvæv, der er meget stærkt vasculariseret, og i hvilket Endoplasmagebeterne, for en stor Del Fibroblaster, er mere sparsomme, mere spredte end i et normalt Granulationsvæv. Vi finder i dette Granulationsvæv meget sparsomme collagene Fibriller, der for det meste ligger spredt, dog sine Steder i Bundter; lige ved Fracturlinien taber Fibrillerne sig ud i Resterne af Fracturhæmatomet.

9ende Dag (Nr. 12, 13) paavises ganske de samme Reaktioner fra Periostets, Endostets og Marvens Side, selvom den ovenfor omtalte periostale Fortykkelse nu er noget større end paa 8de Dag. Granulationsvævet er uforandret, bortset fra, at de collagene Fibriller har tiltaget lidt i Antal og nu har en noget større Tilbøjelighed til at ordne sig i Bundter end paa 8de Dag; disse Bundter er dog meget tynde og spinkle, og de forekommer kun uhyre spredt. Inde i disse sparsomme og tynde Bundter af collagene Traade ligger enkelte af Granulationsvævets Endoplasmagebeter paa alle Sider omgivne af Collagen.

10ende Dag (Nr. 14, 15) genfinder vi de omtalte Reaktioner fra Periost, Endost og Marv. Den periostale Reaktion er nu atter tiltaget noget i Størrelse, saaledes at vi nu har en Kappe af forholdsvis betydelig Tykkelse udenpaa den læderede Knogle. Den periostale Fortykkelse bestaar nu dels af et Granulationsvæv, dels af osteoide Bjælker. I Granulationsvævet, der nu er noget mere endoplasmarigt end tidligere, forekommer stadig collagene Fibriller; disse, der nu findes i noget større Mængde end tidligere, ligger dels spredt, dels i tynde Bundter, der de fleste Steder er blevet til veritable osteoide Bjælker. De osteoide Bjælker er tynde og spredte, med dertil svarende meget store primære Marvrum, fyldte med ovenfor omtalte Granulationsvæv. Endoplasmaomraaderne i de osteoide Bjælker er store og tætliggende, medens Exoplasmaet tilsvarende er relativt sparsomt; enkelte Steder ses langs de osteoide Bjælker nogle udifferentierede osteoblastemlignende Endoplasmaomraader, der endog kan forme sig som et kummerligt Tilløb til et atrofisk Osteoblastem; egentligt Osteoblastem findes ingen Steder. I de hernævnte Tilløb til et Osteoblastem er de enkelte Endoplasmaomraader langstrakte, nærmest tenformede, medens Endoplasmagebeterne i et normalt Osteoblastem jo er kubiske. De osteoide Bjælker er tættest og bedst udviklede et Stykke fra Fracturstedet paa begge Sider af dette, medens de derimod er sparsommere udviklede lige ud for selve Fracturlinien.

I de osteoide Bjælkers Exoplasma findes en Del Forkalkninger.

I Fracturendernes yderste Partier er Knoglevævet necrotisk med Endoplasmaomraader, hvis Kærner er uimodtagelige for Farve; lige bag ved dette necrotiske Gebet paavises ganske enkelte Resorptionslakuner, og i den necrotiske Zone, saavel som i den yderste Del af det endnu vitale Knoglevæv, ses Tegn til Opløsning af Collagenet; dette er endog flere Steder pletvis ganske forsvundet, medens det andre Steder er af en meget ringere Intensitet.

Dyr Nr. 16, 17, 18, 19, 20. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Nr. 16 og 17 døde 12 Dage, Nr. 19 14 Dage efter Fracturens Fremkomst, Nr. 18 og 20 dræbte 14 Dage derefter.

Der findes ved Sectionen ligesom efter de tidligere Stadier en fuldstændig løs Fractur, der overhovedet ikke holder sammen, og man kan ikke ved den makroskopiske Inspektion paavise Tegn til Regeneration.

Mikroskopisk paavises paa dette Tidspunkt en moderat Fortykkelse af Periostets Cambiumlag, af Endostet, samt visse Forandringer i Marven. Fortykkelsen af Periostet strækker sig ogsaa paa dette Tidspunkt i meget vid Udstrækning paa begge Sider af Fracturstedet. Disse Reaktioner forefindes dog kun hos Dyrene Nr. 17, 18 og 20, medens Fracturenderne hos Nr. 16 og 19 ligger reaktionsløse hen uden Fortykkelser af Periost og Endost.

Imellem Fracturenderne ses endnu sparsomme Rester af Fracturhæmatomet, som fuldstændig strukturløse Klumper. Den periostale og endostale Fortykkelse, saavel som Forandringerne i Marven bestaar i Dannelsen af et Granulationsvæv med ret sparsomme Endoplasmaomraader; det er imidlertid rigt vasculariseret. I dette Granulationsvæv findes en Del collagene Fibriller, der nu udelukkende forekommer i Bundter og som osteoide Bjælker, og da navnlig det sidste. De osteoide Bjælker er tynde og spredte; de primære Marvrum er derimod meget store. Exoplasmaet i de osteoide Bjælker er relativt sparsomt, idet Endoplasmaomraaderne er store, talrige og tætliggende. Egentligt Osteoblastem findes ikke, men man kan enkelte Steder se svage Tilløb til et saadant med langstrakte, tenformede Endoplasmaomraader lejrede paa langs af Bjælkerne; som Helhed er disse dog ganske nøgne. Ligesom efter forrige Stadium opnaar de periostale Reaktioner deres største Intensitet og Udvikling et Stykke fra Fracturstedet paa begge Sider af dette, medens de ud for selve Fracturlinien er noget svagere udviklede.

I de osteoide Bjælkers Exoplasma findes nu ret stærke, omend noget uregelmæssige Forkalkninger.

Fracturenderne i den oprindelige Knogle er necrotiske i deres yderste Partier. Bagved disse necrotiske Omraader findes nu ret talrige Resorptionslakuner, og der ses tillige demaskerede Protoplasmapartier, der paa alle Sider er omgivne af Knoglevæv (»intracorticale Osteoclaster«). Collagenet viser flere Steder i de necrotiske Partier Tegn til Opløsning, idet det pletvis udviser meget ringe Intensitet, pletvis endog er ganske forsvundet. Man kan ogsaa flere Steder finde polynucleære Protoplasmaklumper (»Osteoclaster«), der ligger i det udifferentierede Bindevæv i Callus et Stykke fra selve Kanten af Knoglevævet.

Dyr Nr. 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Forperiode 21 Dage. Nr. 21 og 22 døde 16 Dage, Nr. 26 og 27 19 Dage efter Operationen. Nr. 23, 24 og 25 dræbte 18 Dage derefter.

Man finder ved Sectionen en fuldstændig løs Fractur, der overhovedet ikke holder sammen; det lykkes heller ikke nu makroskopisk at paavise nogen Callusopsvulmning af Fracturenderne, saa lidt som nogen for Fragmina fælles Callus.

Ved Mikroskopien findes ogsaa paa dette Tidspunkt i Periostets Cambiumlag en yderst moderat Fortykkelse, der strækker sig i meget vid Udstrækning paa begge Sider af Fracturstedet; der er tillige Forandringer i Endostet og Marven, Forandringer, der imidlertid kun strækker sig i et smalt Bælte omkring selve Fracturstedet. Endnu paa dette Tidspunkt lykkes det at erkende Rester af Fracturhæmatomet som necrotiske, strukturløse Klumper, der indeholder en Del Fibrin.

Den periostale og endostale Fortykkelse samt Forandringerne i Marven bestaar i Dannelsen af en Callus, der er bygget af et yderst vidmasket Netværk af collagene Fibrilbundter og osteoide Bjælker, hvilke to Bestanddele jævnt gaar over i hinanden; det ser paa denne Maade ud, som om de osteoide Bjælker nogle Steder er noget mindre homogene i Strukturen, idet de splitter sig op i disse Bundter af collagene Fibriller. De osteoide Bjælker er ingen Steder ganske homogene i den collagene

Struktur, og Collagenet har næsten overalt en graalig Farve (I Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre-Præparaterne). I Fibrilbundterne indesluttes flere Steder Endoplasmapartier. Exoplasmaet i de osteoide Bjælker er relativt sparsomt, medens Endoplasmaomraaderne tilsvarende er relativt store og tætliggende. I de meget store primære Marvrum imellem de osteoide Bjælker findes et rigt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv. Egentligt Osteoblastem forekommer ingen Steder i Callus, men man kan enkelte Steder se et Tilløb til et saadant, idet nogle langstrakte tenformede, udifferentierede Endoplasmaomraader her ligger langs de osteoide Bjælker; som Helhed er disse dog ganske nøgne. Ogsaa paa dette Tidspunkt findes disse Forandringer længst fremskredne et Stykke fra selve Fracturlinien, medens de lige ud for denne er noget mindre markerede.

Der er paa dette Tidspunkt meget stærke Forkalkninger i de osteoide Bjælkers Exoplasma, sine Steder langt stærkere end i det øvrige Knoglevæv; disse Forkalkningers Intensitet er meget uregelmæssig, idet vi nogle Steder endog finder ganske uforkalket osteoidt Væv.

Knoglevævet i den oprindelige Knogles Corticalis er i de Partier, der ligger nærmest ved Fracturlinien, Sæde for udbredte Necroser. Corticalis selv er betydeligt reduceret i Tykkelse; i det endnu vitale Knoglevæv omkring de necrotiske Partier ses ret talrige Resorptionslakuner. Flere Steder findes Pletter, hvor Collagenet er delvis eller ganske forsvundet. Ogsaa paa dette Tidspunkt forekommer en Del polynucleære Protoplasmaklumper (»Osteoclaster«), der ligger i det udifferentierede Bindevæv et Stykke fra Knoglevævet.

Dyr Nr. 28, 29, 30. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Forperiode 21 Dage. Nr. 28 og 29 dræbte, Nr. 30 død 22 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en fuldstændig løs Fractur, hvor Fragmina overhovedet ikke holder sammen; heller ikke paa dette Tidspunkt kan man makroskopisk erkende Tegn til Regeneration.

Ved Mikroskopi finder man ligesom tidligere en yderst moderat Fortykkelse af Periostets Cambiumlag, en Fortykkelse, der strækker sig meget langt paa begge Sider af Fracturstedet; i Endostet og Marven ses desuden Forandringer, der ligger i et smalt Bælte omkring selve Fracturlinien. Disse Forandringer, der forekommer hos Nr. 28 og 29, kan dog ikke paavises hos Nr. 30. Necrotiske, strukturløse Rester af Fracturhæmatomet kan man paa dette Tidspunkt ikke længere paavise.

Forandringerne i Periost, Endost og Marv udgøres af Dannelsen af en Callus, der bestaar af et yderst vidmasket Netværk af osteoide Bjælker. Disse osteoide Bjælker er karakteriserede derved, at de er ganske inhomogene i deres Opbygning, idet de flere Steder danner fuldstændig strukturløse Masser, andre Steder Partier med store Endoplasmaomraader, der ligger i et relativt sparsomt Exoplasma. Collagenet i disse Bjælker er kun veludviklet ganske faa Steder, hvor vi da (i Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre-Præparaterne) ser Pletter af frisk rød Farve; paa disse faa Undtagelser nær er Farven i de osteoide Bjælker imidlertid graalig som Udtryk for det manglende Indhold af Collagen. I de —relativt meget store — primære Marvrum findes et udifferentieret Bindevæv, der er rigt vascularisert; i dette Bindevæv forekommer heller ingen collagene Fibriller. Der findes ingen Steder Osteoblastem, enkelte Steder har nogle langagtige, tenformede Partier af Bindevævsendoplasma lagt sig ved Kanten af de osteoide Bjælker som et Tilløb til et saadant. De her beskrevne Forandringer er ogsaa paa dette Tidspunkt bedst udviklede et Stykke fra selve Fracturlinien.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælkers Exoplasma er nu overordentlig voldsomme og tillige mere homogene end paa de tidligere Tidspunkter; man kan nu kun ganske

enkelte Steder paavise sparsommere forkalkede Partier, og fuldstændig uforkalket osteoidt Væv findes ikke i Callus.

Knoglevævet i Fracturenderne er i ret stor Udstrækning necrotisk, og Corticalis er mange Steder stærkt reduceret i Tykkelse, sine Steder endda saa stærkt, at den kun resterer som en ganske tynd Knogleskal. Disse tynde Corticalispartier begrænses mange Steder af større og mindre udad konkave Buer. I det endnu vitale Knoglevæv omkring de necrotiske Partier findes en Del Resorptionslakuner; polynucleære Protoplasmaklumper (»Osteoclaster«) findes flere Steder liggende et Stykke fra Knoglen i det udifferentierede Bindevæv. Collagenet er sine Steder i det necrotiske Knoglevæv ganske forsvundet, medens det andre Steder viser en inhomogen Struktur.

Dyr Nr. 31, 32, 33. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Forperiode 21 Dage. Nr. 31 død 24 Dage, Nr. 32 og 33 dræbte 26 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en fuldstændig løs Fractur, hvor Fragmina overhovedet ikke holder sammen, selvom der nu ogsaa makroskopisk kan paavises en yderst ringe, noget langstrakt Callusopsvulmning; det, der navnlig karakteriserer denne Callus, er dens ejendommelige Konsistens, idet den er meget sprød og derfor let brister.

Ved Mikroskopien ses Forandringer i Periost, Endost og Marv; periostalt findes i Cambiumlaget en yderst ringe Fortykkelse, der strækker sig ret langt bort paa begge Sider af Fracturstedet; der forekommer desuden i Marven og Endostet meget moderate Forandringer som et smalt Bælte paa begge Sider af Fracturlinien.

Forandringerne i Periostet, Endostet og Marven bestaar i Dannelsen af en Callus, der er opbygget af et vidmasket Netværk af osteoide Bjælker. Disse Bjælker udgøres dels af ganske strukturløse Masser, dels af Partier, hvor Endoplasmagebeterne er ret store og tætliggende i et relativt sparsomt Exoplasma; men Partier, byggede som normalt spongiøst Knoglevæv, forekommer ikke. Collagenet er i disse osteoide Bjælker yderst mangelfuldt udviklet, og som Udtryk herfor antager det en graalig Farve i Præparaterne; midt i disse graalige Partier kan vi imidlertid finde spredte, korte Strøg af friskere rød Farve som Udtryk for, at Collagenets Udvikling her er noget bedre. I de primære Marvrum, der relativt er af en uhyre Størrelse, ses et rigt vascullariseret, udifferentieret Bindevæv. Enkelte Steder har nogle langstrakte, tenformede Endoplasmagebeter udgaaede fra dette Bindevæv lejret sig langs de osteoide Bjælker; disse Endoplasmaomraader udgør saaledes et Tilløb til en Slags Osteoblastem; egentligt Osteoblastem forekommer ingen Steder.

De her omtalte Forandringer opnaar ogsaa paa dette Tidspunkt den største Intensitet et Stykke fra Fracturstedet paa begge Sider af dette, medens Udviklingen er noget ringere lige ud for Fracturlinien.

I de osteoide Bjælkers Exoplasma findes ogsaa paa dette Tidspunkt overordentlig voldsomme Forkalkninger, saa voldsomme, at Bjælkerne nu overalt danner ganske homogene, forkalkede Partier, i hvilke man ikke kan erkende nogen Struktur. Sparsommere forkalkede Partier eller Partier af uforkalket osteoidt Væv findes nu ingen Steder i Callus.

Fracturenderne indeholder store Partier med necrotisk Knoglevæv, og Tykkelsen af Corticalis er mange Steder overordentlig stærkt formindsket i Partier, der begrænses af større og mindre udad konkave Buer. I det endnu levende Knoglevæv imellem disse necrotiske Omraader findes enkelte Resorptionslakuner; ogsaa paa dette Tidspunkt ses polynucleære Protoplasmaklumper (»Osteoclaster«) i det udifferentierede Bindevæv et Stykke fra Knoglens Rand. Collagenet i det necrotiske Knoglevæv er pletvis ganske

forsvundet, pletvis inhomogent, andre Steder noget bedre bevaret. Det samme er Tilfældet med Kalken, der nu ogsaa er ved at forsvinde fra de necrotiske Omraader.

Dyr Nr. 34, 35. Scorbutiske. (Scorbutiske Forandringer paaviste i Organerne). Forperiode 21 Dage. Dræbte 35 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en fuldstændig løs Fractur, hvor Fragmina dog lige holdes paa Plads af en géléagtig Vævsmasse; selve Fracturenderne er nu lidt opsvulmede af en ubetydelig sprød Callus.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse paavises ogsaa paa dette Tidspunkt Forandringer saavel i Periostets Cambiumlag som i Endostet og Marven. Vi finder en periostal Fortykkelse, der er ret moderat, og som strækker sig i ret vid Udstrækning paa begge Sider af Fracturstedet, medens de i Endost og Marv forekommende Forandringer kun strækker sig et lille Stykke ind i Marvhulen paa begge Sider af dette.

Disse Forandringer i Periost, Endost og Marv udgøres af en Callus, der bestaar af ret spredte osteoide Bjælker, der danner et Netværk med meget vide Masker.

Endoplasmaomraaderne i de osteoide Bjælker er næsten overalt relativt store og tætliggende, medens Exoplasmaet tilsvarende er noget sparsommere; enkelte Steder findes Bjælkerne dog uden cellulær Struktur. Mest iøjnefaldende ved disse Bjælker er imidlertid det, at Exoplasmaet næsten overalt udgøres af graahvide Partier som Udtryk for en overordentlig Fattigdom paa Collagen; ind imellem disse graahvide Partier kan man spredt paavise enkelte røde collagene Fibriller. Marven i de primære Marvrum, der stadigvæk indtager et relativt langt større Omraade end de osteoide Bjælker, bestaar ligesom tidligere af et udifferentieret Bindevæv med stærk Vascularisation. De osteoide Bjælker er som Helhed ganske nøgne; enkelte Steder er de dog beklædte med nogle tenformede Bindevævsendoplasmaomraader, der lægger sig langs Bjælkerne som Tilløb til et Osteoblastem, og andre Steder kan man endog paavise et ganske kort atrofisk Osteoblastem, hvor de enkelte Endoplasmagebeter næsten har antaget den kubiske Form, som vi finder det i det normale Osteoblastem.

De her beskrevne Forandringer naar paa dette Tidspunkt deres største Intensitet lige ved Fracturlinien; de strækker sig imidlertid endnu i meget vid Udstrækning paa begge Sider af denne.

De osteoide Bjælkers Exoplasma er ogsaa nu Sæde for voldsomme Forkalkninger; Bjælkerne er ganske homogent forkalkede, saaledes at vi ikke noget Sted finder daarligere forkalket Knoglevæv eller ganske uforkalket osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er paa begge Sider af Fracturstedet necrotisk med Endoplasmaomraader, der ikke er modtagelige for Farvning. Det oprindelige Knoglevæv er mange Steder overordentlig stærkt reduceret i Størrelse; sine Steder strækker Defekterne sig endog igennem hele Corticalis' Tykkelse. Begrænsningen af Lakunerne udgøres dels af større og mindre konkave Buer, dels af dybe Udskæringer. Disse Udskæringer er enkelte Steder til Dels udfyldte med ungt, scorbutisk Knoglevæv af ovenfor beskrevne Art; dette scorbutiske Knoglevæv ligger da umiddelbart op til det oprindelige. Man finder ganske enkelte Resorptionslakuner langs de endnu vitale Partier af den gamle Corticalis. Collagenet i Fracturenderne viser sig flere Steder ganske inhomogent, pletvis endog ganske forsvundet, ligesom Kalkindholdet flere Steder er yderst ringe.

Den Callus, vi her ser dannet, er ikke en for begge Fragmina fælles Callus, men findes som en Fortykkelse af hvert Fragmen for sig; imellem Fragmina, forenende disse, ses imidlertid et Bindevæv, der er rigt vasculariseret med meget sparsomme collagene Fibriller, der enkelte Steder ligger i smaa og tynde Bundter; sine Steder i dette Bindevæv finder vi et ret betydeligt Ødem.

DISKUSSION

Idet jeg derefter vil gaa over til i Sammenhæng at omtale Fracturhelingen hos det scorbutiske Marsvin, vil jeg — ligesom jeg gjorde ved det normale Marsvin — først gennemgaa Sectionsfundene for senere at omtale de histologiske Billeder.

Vi finder ved Sectionen umiddelbart efter Læsionen et moderat Hæmatom; dette Hæmatom vil vi genfinde ogsaa i de senere Stadier af Fracturhelingen, først efter 10 Dages Forløb lader det sig ikke erkende mere. Fracturen holder sig fuldstændig løs igennem alle de Stadier, det er lykkedes mig at følge, og de første 26 Dage efter Fracturens Fremkomst er det ikke muligt ved Section at paavise Antydning af Regenerationstegn, saaledes Fortykkelse af Fracturenderne. Det er heller ikke i dette Tidsrum muligt at erkende blot det ringeste Sammenhold imellem Fracturenderne. Først efter 26—35 Dages Forløb kan man makroskopisk erkende en yderst moderat, sprød Callusopsvulmning af selve Fragminas Ender; denne Fortykkelse viser sig dog ikke som en for begge Fragmina fælles Callus, men derimod som en isoleret Fortykkelse af hvert enkelt Fragmen for sig. Man kan i denne sidste Periode ane et vist Sammenhold imellem Fragmina, idet disse nu forbindes af en géléagtig blød Vævsmasse; men om nogen Konsolidation er der absolut ikke Tale (Fig. 44—45).

Ved de mikroskopiske Undersøgelser findes Fracturhelingens første 2 Stadier (0—7de Dag) domineret af den ved Læsionen fremkomne Blødning, der viser sig som et forholdsvis moderat Hæmatom imellem Fracturenderne, omkring disse i Muskulaturen og Bindevævet, samt i Marvhulen. Det Hæmatom, vi kan paavise i Marvhulen, lader sig dog ikke sikkert erkende som foraarsaget ved Fracturens Fremkomst, idet Marvhulen i den scorbutiske Knogle i Forvejen er Sæde for talrige Blødninger. Af samme Grund kan man heller ikke i disse første Stadier erkende, hvorvidt der fra Marvens Side iøvrigt findes nogen Reaktion i Form af Hyperæmi som Svar paa det Traume, der har frembragt Fracturen, da en saadan Reaktion jo i saa Fald ogsaa maatte maskeres af de talrige Blødninger i Marvhulen. Fra Endostet og fra Periostets Cambiumlag, hvilket sidste — som tidligere beskrevet — spiller den dominerende Rolle ved den normale Fracturheling, finder i disse Stadier ingen Reaktioner Sted; man kan saaledes ikke paavise

Fig. 44.

Sectionspræparat af Fractur hos scorbutisk Marsvin 35 Dage efter Operationen.

Fr. Fractursted

(set fra Lateralsiden).

Dyr Nr. 34.

Fig. 45.

Samme Præparat som Fig. 44.

Sectionspræparat af Fractur hos scorbutisk Marsvin 35 Dage efter Operationen.

Fr. Fractursted

(set bagfra).

Tegn til nogen periostal Hyperæmi (»Bruchhyperämie«), lige saa lidt som til andre Betændelsesfænomener.

Det synes altsaa, som om det scorbutiske Dyr har meget vanskeligt ved at besvare Læsionen med den Betændelsesproces, der normalt indleder Fracturhelingen. Det Forhold, at den scorbutiske Organisme kun vanskeligt formaar at besvare et Insult med en lokal reaktiv Betændelse, er omtalt af *Westin**), der — omend meget vagt — i sine »Nordlandsundersøgelser« gør opmærksom herpaa.

Det eneste Resultat, vi — foruden selve Fracturen og det dermed følgende Hæmatom — kan paavise, er Necrosen af Knogleenderne, i hvilke Endoplasmaomraaderne ikke lader sig farve; disse Necroser vil dog senere (p. 175) blive omtalt nærmere.

Det ved Fracturen fremkomne Hæmatom kan man længe paavise hos de scorbutiske Dyr, hvorfor man ogsaa maa antage, at Resorptionen af dette Blod er kendeligt forsinket, et Forhold, som ogsaa *Watanabe* betoner. Det, at Fracturhæmatomet længe persisterer paa Fracturstedet, kan muligvis ogsaa tænkes at bero paa, at det vedligeholdes ved den Blødningstendens, som i Forvejen karakteriserer den scorbutiske Organisme.

Fracturstedet henligger altsaa ganske passivt indtil 7de—10de Dag efter Læsionen; paa dette Tidspunkt begynder visse Reaktioner at indfinde sig i de Væv, hvorfra Knogleregenerationen under normale Forhold udgaar, nemlig Periost, Endost og Marv.

Disse Reaktioner, der relativt er meget moderate, indledes ligesom ved den normale Knogleregeneration med en traumatisk Betændelse, der meget hurtigt fører til Dannelsen af et Granulationsvæv; dette er ogsaa hos den scorbutiske Organisme for en Del karakteriseret ved sin stærke Vascularisation (»Bruchhyperämie« *Lexer*).

Det andet Karakteristikum for det Granulationsvæv, der ses ved den normale Fracturheling — dets store Indhold af collagene Fibriller — kan man derimod ikke paavise hos de scorbutiske Dyr, idet det Collagen, vi her finder i Granulationsvævet, kun forekommer meget sparsomt og spredt. De sparsomme collagene Fibriller samles i fine Bundter, idet Endoplasmaomraader fra det udifferentierede Bindevæv ordner sig som et tarveligt Tilløb til et Osteoblastem, i hvis Exoplasma Collagenet aflejres; andre Endoplasmaomraader fra Granula-

*) *Westin, Gösta* i En socialhygienisk undersökning i Västerbottens och Norrbottens Län. Del 3. Lund 1934, p. 241—243.

tionsvævet indesluttes i Bundterne, saaledes at de paa alle Sider ligger omgivne af Collagen. Disse collagene Bundter, der — som nævnt — kun forefindes yderst spredt og sparsomt, er nu at opfatte som Begyndelsen til de osteoide Bjælker. I Exoplasmaet i Collagenbundterne aflejres derefter Kalk.

Disse Processer — Dannelsen af et Granulationsvæv, de collagene Fibrillers Forening i Bundter, der derefter optager Kalk — sker, naar de først er begyndt, relativt meget hurtigt, idet de foregaar og næsten fuldendes i Perioden 7de—10de Dag. Enkelte Steder lejres nu paa disse collagene Bjælker enkelte langstrakte, tenformede, udifferentierede Bindevævsendoplasmagebeter i Rækker, der da maa opfattes som Tilløb til et Osteoblastem (Fig. 46—47—48—49). Det udifferentierede Bindevævs Evne til videre Uddifferentiering, saaledes til Osteoblastem, er altsaa hos den scorbutiske Organisme stærkt nedsat eller næsten ophævet.

Det tarvelige Osteoblastem er nu ogsaa kun i yderst ringe Grad i Stand til at danne osteoidt Væv udenpaa de collagene Bjælker, og det osteoide Væv det danner, er meget fattigt paa Collagen; Collagenet danner i dette Osteoid ingen homogen Masse men ligger i Pletter og Strøg, hvorimellem findes delvis eller helt collagenfri Partier (Fig. 50—51). Det osteoide Væv er imidlertid ligesaa vel som de collagene Bjælker — endog i meget høj Grad — i Stand til i Exoplasmaet at optage Kalk, langt stærkere end de osteoide Bjælker i den normale Callus; der ses derved i Callus meget voldsomme Forkalkninger, der til sidst omdanner Bjælkerne til næsten strukturløse, forkalkede Masser (Fig. 52), i hvilke man dog stedse kan erkende de tætliggende, store, rundagtige Endoplasmapartier i det relativt sparsomme Exoplasma.

Der dannes altsaa paa denne Maade en periostal og endostal Callus af spongiøst, scorbutisk Knoglevæv. Et saadant scorbutisk Knoglevæv karakteriseres af *Höjer**) paa følgende Maade:

1) »The osteoblasts more and more assume the appearance of elongated connective tissue cells.
2) The regular form of the normal bone and its general organisation are lacking.
3) The typical bone structure, with bone corpuscles and canaliculi,

*) *Höjer, J. Axel:* Studies in Scurvy. (Acta pædiatrica 3, Suppl.). Uppsala 1924, p. 56.

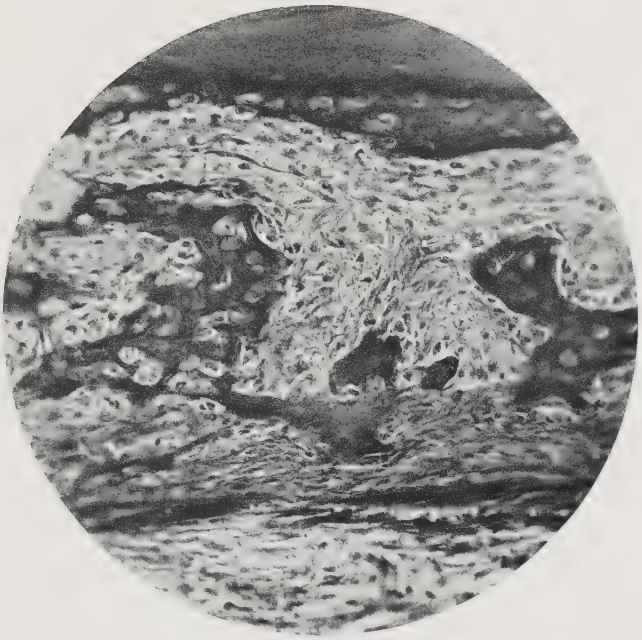


Fig. 46.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Marsvin 8 Dage efter Operationen.

O. Tilløb til Osteoblastem af langstrakte tenformede Endoplasmaomraader.

Kn. Den oprindelige Knogle.

E. Store, tætliggende Endoplasmaomraader i Bjælkerne.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

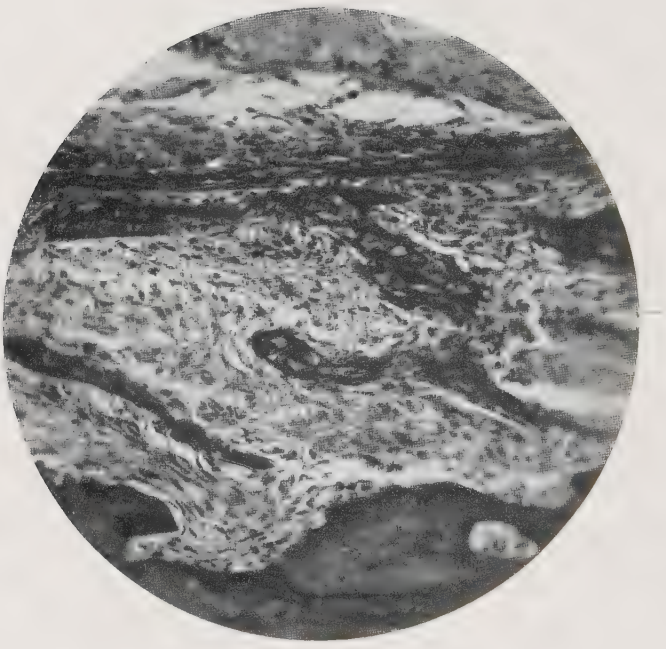


Fig. 47.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Marsvin 16 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoide Bjælker med stærke, uregelmæssige Forkalkninger.
O. Enkelte Steder Tilløb til Osteoblastem.
M. Meget store Marvrum.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

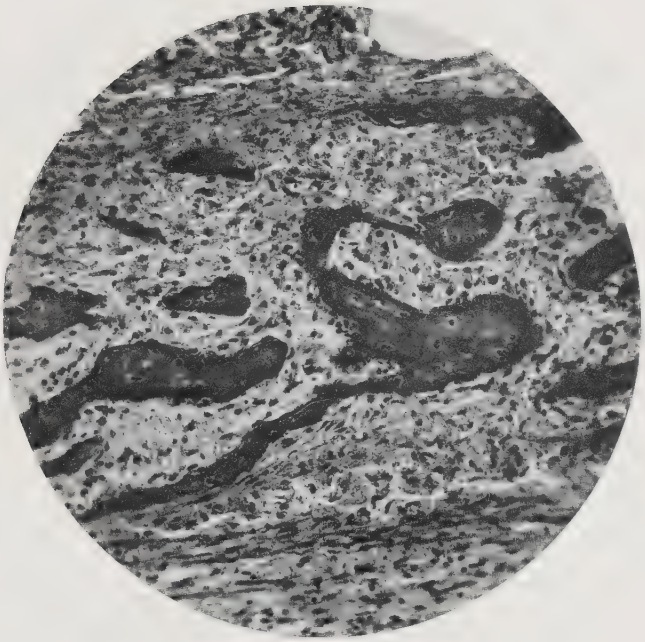


Fig. 48.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Marsvin 19 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoide Bjælker.
O. Tilløb til Osteoblastem.
M. Meget store Marvrum.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

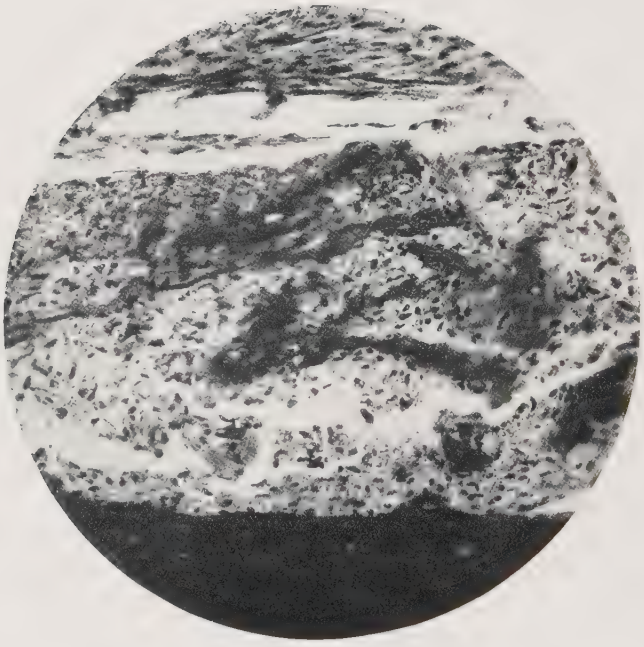


Fig. 49.

Samme Præparat som Fig. 48.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Marsvin 19 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoide Bjælker med daarligt udviklet Collagen. Intet Osteoblastem.

M. Meget store Marvrum.

Kn. Fibulas Corticalis.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

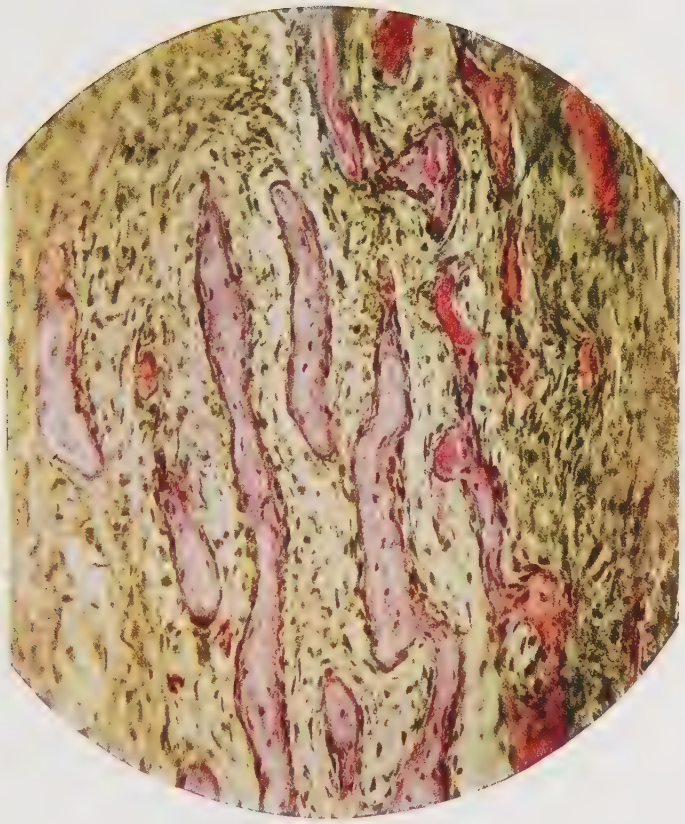


Fig. 50.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Marsvin 35 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoide Bjælker med meget daarlig Collagenudvikling.
O. Tilløb til Osteoblastem.
C. Pletvis noget bedre Udvikling af Collagenet.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

Fotograferet paa Agfa-Color-Plade. Reproduceret ved Firefarvetryk.

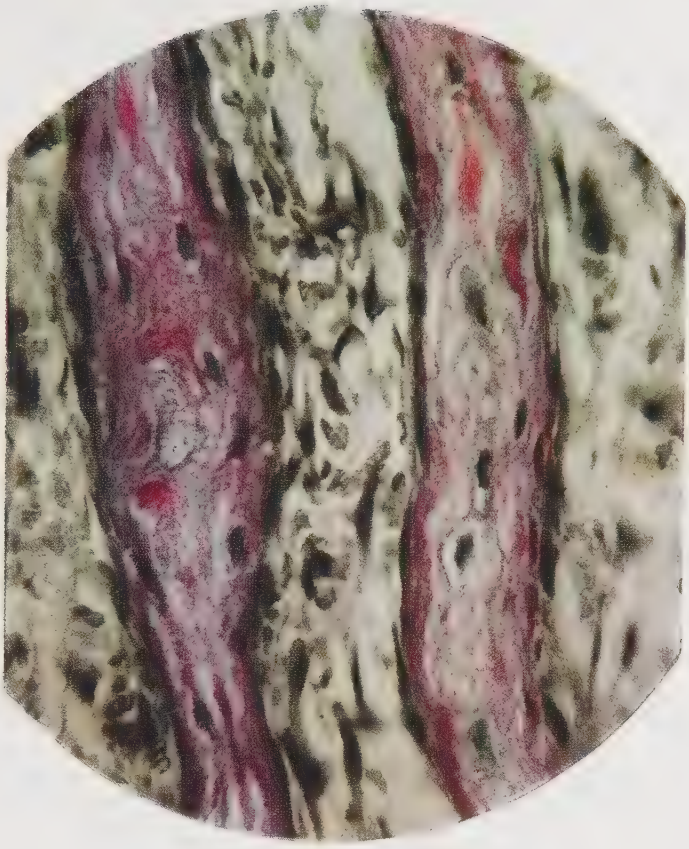


Fig. 51.

Samme Præparat som Fig. 50.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Marsvin 35 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoid Bjælke med meget daarlig Collagenudvikling.
O. Tilløb til Osteoblastem.

Man sammenligne Collagenudviklingen i dette Præparat med Fig. 21.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Fotograferet paa Agfa-Color-Plade. Reproduceret ved Firefarvetryk.

Dyr Nr. 34.

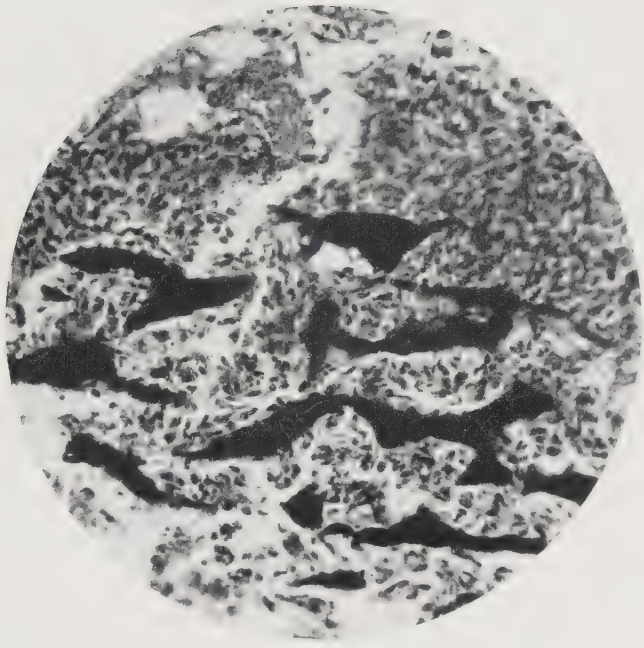


Fig. 52.

Osteoide Bjælker i Callus hos scorbutisk Dyr 22 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoide Bjælker, overalt med meget voldsomme Forkalkninger. Intet Osteoblastem.

M. Meget store Marvrum.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

becomes less and less apparent; instead of that there is a general homogenization of columns and masses.

4) Collagen fibrils are absent.«

Spongiøst Knoglevæv af denne Art saa *Höjer* aflejret udenpaa Kæben af sine scorbutiske Dyr, og tillige paa Steder hvor Periostet æggedes til forøget Aktivitet, saaledes ved Infractioner.

*Höjer**) iagttog tillige i Epiphyserne imellem den provisoriske Forkalkningszone og de nydannede Knogletrabekler nogle strukturløse Masser, som han opfattede som Knoglevæv (Fig. 54), idet han anførte: »These are probably to be considered as a secretion product of the new impotent osteoblasts, a last desperate attempt at bone formation«. Dette strukturløse Væv blev tidligere af *Aschoff & Koch* samt *Herzog* opfattet som Ophobninger af Fibrin liggende som et Beskyttelseslag imellem Knoglen og Brusken; *Schoedel & Nauwerck* derimod opfattede det som Knoglevæv, der var necrotiseret efter en Fractur paa Stedet.

Det scorbutiske Knoglevæv, vi ser dannet i Callus, minder noget om det af *Höjer* beskrevne, idet det jo karakteriseres ved følgende 3 Egenskaber:

1) Mangel paa Collagen,
2) Manglende Osteoblastem,
3) Voldsom Forkalkning.

Den første af disse Egenskaber — Fattigdommen paa Collagen — er første Gang beskrevet af *Höjer* [130] som et almindeligt Karakteristikum for den scorbutiske Organisme, hvis »Fibroblaster« er ude af Stand til at danne Collagen. Det samme er for Knogleregenerationens Vedkommende iagttaget af *Wolbach & Howe* [310-311], der i Regeneratet efter Knogledefekter hos scorbutiske Dyr ikke fandt Collagen eller »bone matrix« men kun »fibroblastlignende Celler«.

Den anden Egenskab — det manglende Osteoblastem — maa tages til Indtægt derfor, at Scorbuten først og stærkest rammer de højest differentierede Væv, hvortil Osteoblastemet hører; dette Forhold paapeges saavel for Tændernes som for Knoglernes Vedkommende af *Wilton* [306].

Den tredie af de ovennævnte Egenskaber — de voldsomme Forkalkninger — er ogsaa omtalt af *Wilton,* der gør opmærksom paa, at vi

*) *Höjer, J. Axel,* l. c.

Fig. 53.

Samme Præparat som Fig. 50.

Direkte Substitution i Callus hos scorbutisk Marsvin 35 Dage efter Operationen.

O. B. Osteoide Bjælker med daarlig Collagenudvikling.
C. Fibulas oprindelige Corticalis.
D. Defekt i Fibulas oprindelige Corticalis.
S. K. Scorbutisk Knoglevæv, der kun delvis dækker Randene af denne Defekt.
T. Tap af gammelt Knoglevæv, omgivet af scorbutisk.
O. Atrofisk Osteoblastem.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

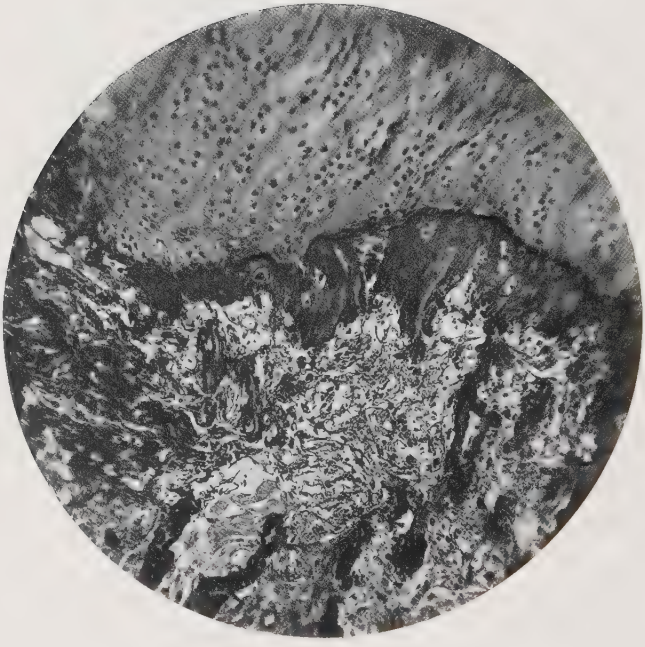


Fig. 54.

Epiphyse hos scorbutisk Marsvin.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

ved Scorbut ikke har at gøre med en normal Kalkbinding, men derimod med amorphe Kalkudfældninger (»Forkalkninger«) i det nydannede osteoide Væv. Denne Distinktion mellem Kalkbinding og Forkalkning er skarpest formuleret af *Rabl* [235]. Til Belysning af disse Forkalkninger er Calcium- og Phosphorindholdet i de scorbutiske Knogler kemisk undersøgt af *Morel, Mouriquand, Michel & Thévenon* [202] samt af *Brouwer,* der alle er enige om, at det, at de scorbutiske Knogler er saa sprøde, ikke beror paa, at Knoglernes Indhold af disse Mineralier er formindsket, men paa Forandringer i selve den mikroskopiske Struktur, hvilket stemmer smukt overens med mine Fund i Callus.

Endelig forefindes i Callus nogle strukturløse osteoide Bjælker, om hvilke jeg maa mene, at de er af samme Art som de af *Höjer* i Epiphyserne omtalte strukturløse Masser, der af *Aschoff & Koch* o. a. opfattedes som Fibrin.

Ogsaa hos den scorbutiske Organisme finder vi, som beskrevet, at de periostale Processer skrider hurtigst frem paa de Steder, der ligger fjernest fra Fracturlinien, saaledes at vi her (»bruchspaltfern« *Wehner*) finder de fleste, tætteste og bedst udviklede osteoide Bjælker (»periostal Fjernreaktion«). Senere — i mine Forsøg fra c. 26de Dag — omdannes denne Callus til Fordel for den, der ligger nærmere ved Fracturstedet, der nu omgives af spongiøse Bjælker af samme Art som de tidligere beskrevne. Man kan altsaa ogsaa hos den scorbutiske Organisme paavise en vis »Transformationsproces« i Lighed med den, der blev beskrevet ved den normale Fracturheling.

Hvad selve den læderede Knogle angaar, saa vi, at den yderste Del af denne meget hurtigt udviser Necrose, idet Endoplasmaomraaderne her mister deres Evne til at lade sig farve; vi observerede tillige, at denne Necrose i Løbet af nogen Tid breder sig noget bort fra selve Fracturlinien; endelig saa vi langs de tilgrænsende Partier, hvor Knoglen endnu er vital, nogle — omend sparsomme — Resorptionslakuner. Ligesom hos den normale Organisme reduceres den necrotiske Corticalis i Løbet af nogen Tid stærkt i Størrelse; der opstaar Defekter, der endog kan være saa betydelige, at de strækker sig igennem hele Corticalis' Bredde; disse Defekter har dels Form som en Række konkave Buer, som Udtryk for en tidligere lakunær Resorption, dels som dybe Udskæringer. Collagenet i det necrotiske Stykkes Exoplasma viser Tegn til Opløsning, dets Struktur bliver flere Steder inhomogen,

pletvis kan det mangle ganske; flere Steder kan man iagttage, hvorledes de collagene Fibriller er i kornet Henfald; endelig forsvinder flere Steder Kalken fra disse necrotiske Omraader (»intracorticalt Henfald af dødt Knoglevæv«).

Det er altsaa indlysende, at det yderste Stykke af Fracturenderne ogsaa i den scorbutiske Organisme afdør; derimod ses en saadan Substitution, som vi beskrev hos de normale Dyr, kun at finde Sted i meget ringe Udstrækning, idet vi i Udskæringerne kun enkelte Steder kan paavise Udfyldning med nyt, scorbutisk Knoglevæv; de fleste Steder mangler en saadan Udfyldning ganske (Fig. 53). Nedbrydningsprocessen af det necrotiske Knoglevæv foregaar altsaa i samme Udstrækning som normalt, men Substitutionen af det nedbrudte Væv er i alt væsentligt udeblevet. At Fracturenderne i den scorbutiske Organisme — ligesaavel som i den normale — for en vis Del nedbrydes ved lakunær Resorption, kan ikke forundre, ligesaa lidt som det Faktum, at den efterfølgende Substitution til Dels er gaaet i Staa, thi dette stemmer nøje overens med den defekte Knoglenydannelse, vi iøvrigt finder ved Scorbut.

Noget anderledes stiller Forholdene sig overfor den Substitutionsmetode, som *Barth* [15-16-17] og *Marchand* benævnede »schleichender Ersatz«, idet det udifferentierede Bindevævsendoplasma, der udgør det sparsomme Tilløb til Osteoblastem i alt Fald i ret stor Udstrækning maa have bevaret den ene af de to Egenskaber, *Barth* og *Marchand* tillagde det, nemlig den at nedbryde det necrotiske Knoglevæv, hvorimod den anden Egenskab — den at benytte det nedbrudte Vævs Substanser til Opbygning af nyt — i alt væsentligt er gaaet tabt. *Barth* og *Marchands* »schleichender Ersatz« maa derfor — som ogsaa tidligere (p. 137) omtalt — langt snarere opfattes paa en anden Maade, end *Barth* og *Marchand* selv gjorde det, idet det ved den direkte Substitution ikke er det nye osteogene Væv og dets »Osteoblaster«, der vokser ind og nedbryder den necrotiske Substans; denne henfalder derimod primært, og det er derefter det udifferentierede Bindevæv, der trænger frem og danner de dybe Udskæringer i Corticalis; først secundært uddifferentieres Osteoblastem, hvorpaa dette Osteoblastem danner nyt Knoglevæv. De Forhold, vi har set hos den scorbutiske Organisme, hvor de nedbrydende Processer i denne Sammenhæng stærkt dominerer over de opbyggende — idet denne Uddifferentiering til Osteoblastem i alt væsentligt udebliver — belyser

saaledes de Nedbrydningsprocesser, vi hos de normale Dyr iagttog som Indledning til Substitutionen af Fracturendernes Knoglevæv, idet det nu, ved Frembringelsen af en Scorbut, er lykkedes at faa Substitutionsprocessen til saa at sige at standse paa Halvvejen.

Disse Forhold stemmer ogsaa med *Lexers* [158-160] Opfattelse, hvorved den direkte og den indirekte Substitution ses med vekslende Overvægt, afhængende af det indvoksende Kimvævs knogledannende Egenskaber; jo flere »Osteoblaster« der holder sig levende, jo mere dominerer disse knogledannende Egenskaber over de resorberende; dette afhænger atter af Vascularisationen. Pathologiske Forhold, som vi finder dem ved Scorbut, hvor det er Evnen til at uddifferentiere Osteoblastem, der svigter, omtaler *Lexer* ikke.

Ved Erstatningen af de necrotiske Knoglestumper hos den normale Organisme holder Substitutionsprocessen altsaa Trit med Nedbrydningsprocessen; derved erstattes Stumperne successivt; det nye Knoglevæv udgaar fra det nye Væv i Callus, saaledes at Fracturender og Callus efter nogen Tids Forløb udgør en Enhed, der ved »Transformationsprocessen« omdannes paa en saadan Maade, at den for Knoglens Funktion mest hensigtsmæssige Struktur opstaar. Hos den scorbutiske Organisme stiller Forholdene sig imidlertid anderledes, idet vi har paavist, at Substitutionsprocessen her absolut ikke holder Trit med Nedbrydningsprocessen; det er jo klart, at der paa denne Maade, idet Fracturenderne nedbrydes uden tilsvarende at genopbygges, vil opstaa en Diastase imellem Fragmina, selvom en saadan Diastase primært ikke har været til Stede. Tænker vi os nu, at selve Callus — der jo ved Scorbut i Forvejen er af yderst ringe Værdi — ikke er i Stand til alene at holde Fracturen sammen, idet den nu mangler Understøttelsen af det i Corticalis værende nye Knoglevæv, kan Fracturen ikke hele, og vi vil paa Stedet faa en fibrøs Pseudarthrose; som saadan maa vi betragte det Billede, der er beskrevet i sidste Stadium af Fracturhelingen (Dyr Nr. 34—35). Aarsagen til Pseudarthrosen er ved Scorbut jo ganske klar, idet den dybest set ligger i Osteoblastemets daarlige Udvikling og dermed følgende svigtende Evne til at danne nyt Knoglevæv. Hos normale Individer ser vi jo — omend sjældent — Pseudarthroser, og man kunde da tænke sig disse opstaaede paa Grundlag af en lignende biologisk Abnormitet ved Osteoblastemet, hvis knogledannende Evner altsaa ikke skulde være i Stand til at holde Trit med Nedbrydningsprocessen i de necrotiske Knogleender. Dette

kunde jo saaledes tænkes at være Tilfældet ved lokale Ernæringsforstyrrelser, hvorved *Lexers* »Bruchhyperämie« atter kommer til at spille Hovedrollen, idet saadanne Ernæringsdefekter meget let kan opstaa, naar Knoglens og Periostets ernærende Kar sønderrives ved Læsionen, og det bliver da navnlig med svære Muskellæsioner, at man kan faa kompromitteret Karforsyningen udefra til Periostet.

RÉSUMÉ

Ved Fracturhelingsprocessen hos det scorbutiske Marsvin findes altsaa i Sammenligning med det normale Dyr følgende:

1) Fracturhæmatomet resorberes noget langsommere.
2) Regenerationen udgaar ogsaa her fra Periost, Endost og Marv.
3) Den begynder efter et langt Indledningsstadium, hvor Fracturenderne ligger passivt hen, med en
4) Betændelse, hvorved dannes et rigt vascullariseret Granulationsvæv, der ved Scorbut er yderst fattigt paa Collagen.
5) De sparsomme collagene Fibriller aflejres i Bundter, der forbener ved direkte Ossification.
6) Den scorbutiske Organismes Evne til at uddifferentiere Osteoblastem er yderst ringe.
7) Den »periostale Fjernreaktion« forekommer ved Scorbut i samme Udstrækning som normalt.
8) De osteoide Bjælker indtager ved Scorbut relativt meget mindre Plads, end de gør normalt; svarende hertil indtager Marvrummene i Callus relativt langt større Plads end normalt.
9) Endoplasmaomraaderne i de osteoide Bjælker er store, rundagtige, tætliggende, Endoplasmaudløberne faa og sparsomme.
10) De osteoide Bjælker er sine Steder strukturløse Masser.
11) Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er særdeles voldsomme.
12) Brusk forekommer ikke i Callus hos den scorbutiske Organisme.
13) Fracturenderne necrotiserer, men Substitutionen kan ved Scorbut ikke holde Trit med Nedbrydningen.
14) Fracturen konsolideres ikke, men persisterer som en fibrøs Pseudarthrose, hvor Fragmina forenes af en géléagtig Masse.

ISRAEL & FRÄNKEL'S REFRACTUR-FORSØG

DISSE Forsøg angaaende de af *Israel & Fränkel*[135] beskrevne spontane Refracturer hos scorbutiske Individer er udførte med 13 Dyr, hos hvilke venstre Fibula er blevet fractureret med Fracturtangen, hvorefter Fracturen har faaet Lov at hele i 28 Dage. Derefter er Tillæget af C-Vitamin (4 cm^3 Appelsinsaft daglig) seponeret, og Dyrene er nu, paa ganske C-vitaminfri Kost, gaaet til Grunde af Scorbut; Døden er indtraadt i Løbet af en Periode, der ligger fra 54—71 Dage efter Fracturens Opstaaen (jvfr. Oversigt).

Oversigt over Forsøgsmateriale til Refracturforsøg.

Dyrets No.	For-periode	Periode i hvilken Fracturen fik Lov til at hele	Vægt ved For-periodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Maximalvægt (Vægt ca. 14 Dage efter den scorbutiske Periodes Begyndelse)	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Død Antal Dage efter Ope-rationen
36	21 Dage	28 Dage	190 gr	258 gr	370 gr	282 gr	54
37	—	—	226 —	286 —	385 —	245 —	58
38			215 —	284 —	340 —	186 —	59
39	—	—	245 —	308 —	314 —	278 —	61
40	—	—	220 —	290 —	346 —	234 —	61
41	—	—	220 —	274 —	380 —	250 —	66
42	—	—	260 —	342 —	438 —	307 —	66
43			226 —	294 —	360 —	280 —	66
44	—	—	224 —	296 —	352 —	234 —	66
45	—	—	226 —	292 —	374 —	260 —	66
46	—	—	232 —	295 —	322 —	204 —	67
47	—	—	230 —	294 —	360 —	222 —	67
48	—	—	195 —	290 —	452 —	302 —	71

KASUISTIK

Ved Sectionen er det i denne Periode i de fleste af Tilfældene (9) yderst vanskeligt at erkende, hvorvidt Knoglen har været Sæde for en Fractur, idet den Callusfortykkelse, man kan paavise, er saa ringe, at en helet Fracturs Tilstedeværelse maa anses for tvivlsom. Kun i 4 Tilfælde (Nr. 39—45—46—48) kan man ved en ubetydelig Dislocatio ad axin erkende Fracturstedet, men ogsaa i disse 4 Tilfælde er Callusfortykkelsen yderst moderat. Nogen abnorm Mobilitet er det i intet af Tilfældene muligt at paavise paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien lykkes det imidlertid i alle Tilfældene at erkende Tilstedeværelsen af en fuldstændig helet Fractur; man finder et nydannet Knoglevæv, der til Dels ligger som en tynd Compactaskal udenpaa Knoglens Corticalis; henimod Fracturlinien bliver denne Skal noget tykkere, og lige udfor selve Fracturstedet findes Callus at bestaa af svære Spongiosabjælker med meget smaa Marvrum. Lignende Spongiosabjælker paavises ogsaa i Marvhulen, idet denne i et smalt Bælte til Dels lukkes af en Callus, der bestaar af saadanne svære Bjælker. Disse Spongiosabjælkers Struktur er ganske som Strukturen i det normale spongiøse Knoglevæv med normale Endoplasmaomraader med Udløbere i Primitivkanaler og dertil svarende rigeligt Exoplasma. I Spongiosabjælkernes Exoplasma findes en Del Steder Tegn paa Opløsning i Collagenet, hvis Fibriller en Del Steder ses isolerede (Fig. 55), andre Steder i kornet Henfald (Fig. 56), pletvis er Collagenet endog ganske forsvundet (Fig. 57) og i Færd med at demaskere Exoplasmaet. Osteoblastem findes ingen Steder paa Spongiosabjælkerne; der findes end ikke Tilløb til et saadant noget Sted i Callus; derimod findes der enkelte spredte Resorptionslakuner. Marvrummene i Callusgebetet indeholder udifferentieret Bindevæv, der sine Steder er rigeligt vascullariseret; de Steder, hvor Callus grænser op til Knoglens Marvrum, kan man ogsaa i Callus paavise hæmatopoetisk Marv, men denne er, ligesom Marven iøvrigt i Knoglerne, Sæde for talrige betydelige Blødninger.

Spongiosabjælkerne i Callus er overalt godt forbenede, der paavises intet Steds svagere forbenet eller uforbenet osteoidt Væv.

Fracturenderne af den læderede Knogle kan kun med Besvær isoleres i Callusmassen, men de lader sig dog erkende. Endoplasmaomraaderne i disse Fracturender er ikke modtagelige for Farve, og der er flere Steder her Tegn til Opløsningsprocesser i Collagenet, der mange Steder er mindre homogent, mange Steder i kornet Henfald, pletvis endog ganske forsvundet. Knoglens Corticalis er sine Steder meget tynd, andre Steder endda ganske perforeret af Udskæringer, hvori man næsten overalt kan finde nyt, ungt Knoglevæv, til Dels — men dog ikke ganske — udfyldende de store Defecter i Knoglen.

DISKUSSION

Den mest iøjnefaldende Kendsgerning ved ovenfor beskrevne Forsøg er den, at *Israel & Fränkels* [135] Paastand, der — som tidligere omtalt — gaar ud paa, at en een Gang helet Fractur spontant fører til Refractur paa det gamle Fractursted, naar man berøver Individet C-Vitamin, ikke holder Stik. Dette fremgaar til Evidens saavel af Sectionsfundene som af de mikroskopiske Præparater. *Israel & Fränkels* Forsøg er jo senere efterprøvede af *Schilowzew* [251-252], der opnaaede de samme Resultater som *Israel & Fränkel.* Men saavel *Israel & Fränkels* og *Schilowzews* Resultater som de gamle kliniske Beskrivelser *(Walter, Mead, Callisen, Marrigues, Astley Cooper* [56]) af spontan Refractur af gamle Fracturseder maa bero paa andre Forhold. *Roegholt* har forsøgt en Forklaring, ifølge hvilken *Israel & Fränkel* gennem Musklerne ikke har kunnet føle, om Fracturen virkelig var løs, hvorfor de har antaget en løs Fractur for helbredt; naar de

senere observerede en Fractur paa det gamle Fractursted, maatte de derfor mene, at det drejede sig om en ny. At de Resultater, *Israel & Fränkel* udledte af deres Røntgenbilleder, ligeledes var forkerte, skal efter *Roegholt* skyldes fejlagtig Projection. Denne Forklaring lyder noget søgt og er næppe sandsynlig, navnlig naar man tager de gamle kliniske Iagttagelser, om hvis Rigtighed man ikke tør tvivle, i Betragtning; i alt Fald efterprøvede *Roegholt* ligeledes de *Israel-Fränkelske* Forsøg og kom til det Resultat, at en een Gang helet Fractur ikke løses igen, naar man unddrager Organismen C-Vitamin. I afgjort Modstrid med *Israel & Fränkels* Resultater er ogsaa de tidligere omtalte Transplantationsforsøg af *Shinya,* ved hvilke denne Forsker iagttog, at en transplanteret Knogle heler godt ind paa et normalt Dyr, indtil man paa et vist Tidspunkt under Indhelingen C-vitaminsulter Dyret; Indhelingen bliver derved staaende paa det Stadium, paa hvilket den var, da denne sidste Ernæringsperiode begyndte. Endnu et mærkeligt Resultat ved de *Israel-Fränkelske* Forsøg fortjener Omtale. Disse to Forskere iagttog nemlig, at en Regeneration, der er i Gang, ikke lader sig hæmme af C-Avitaminose; dette Resultat opnaaede de ved et Forsøg, hvor de 14 Dage efter Læsionen C-vitaminsultede Dyret. Naar man nu tager ovenfor omtalte Resultat angaaende spontan Refractur af een Gang konsoliderede Fracturer i Betragtning, forekommer dette sidste Forsøgsresultat unægtelig noget mærkværdigt. Det, at en Fractur, der er ved at hele, ganske roligt fortsætter Regenerationen under Forhold, der fører en een Gang helet Fractur til spontan Refractur, er ganske selvmodsigende. Noget ganske andet er, at Fracturhelingen hos disse Dyr kan fortsættes en vis, ret lang, Tid, efter at de er sat paa C-vitaminfri Kost; dette beror imidlertid, som tidligere (p. 21) omtalt, paa, at Dyrene er i Besiddelse af C-Vitamindepoter, paa Grundlag af hvilke Regenerationen kan foregaa.

Forsøg paa Forklaring af *Israel-Fränkels* Fejltagelse maa altid blive løse Gisninger; men man vægrer sig — som før nævnt — dog ved at skænke *Roegholts* Beskrivelse Tiltro. Adskilligt rimeligere lyder det, at *Israel-Fränkels* Forsøgsresultater saavel som de af de gamle Klinikere iagttagne Refracturer ved Scorbut maa forklares paa samme Maade som den af *Seeliger* beskrevne »schleichende Fraktur«. Denne spontanfracturlignende Spaltedannelse blev beskrevet af *Seeliger* ved den saakaldte »Hungerosteopathie«, der saas i Krigstidens og Efterkrigstidens Tyskland og Østrig og blev iagttaget af *Simon* [276]

[277-278], *Alwens, Hirsch* og talrige andre. — Som Sygdommens Aarsag opfattedes Hungersnøden og den dermed følgende ensidige Kost, uden at man dog naaede til Enighed om, hvilke specielle Mangler i Kosten det drejede sig om. Det primære ved Sygdommen er Optræden af lokale røntgenologisk paaviselige Opklaringer i Knoglerne. Disse Opklaringer beror paa tidligere kendte Sygdomme: Rachitis — Osteomalaci og lokale Osteoporoser. Som Følge af en stadig virkende Irritation — sandsynligvis i Reglen mekanisk som f. Ex. Muskeltræk — paa den sygeligt forandrede Knogle indtræder derpaa et eller andet Sted circumscripte Necroser i et horizontalt Lag i Corticalis, der nu her ombygges til en callusagtig Masse (*Seeligers* »präfraktureller Callus«). I denne Masse kommer det atter til Necroser, der ligger i samme Retning; der opstaar saaledes en Spaltedannelse eller Infraction paa den ene Side, medens Processen endnu forberedes paa den anden Side; til sidst kan paa denne Maade opstaa Spontanfracturer og Pseudarthroser (»schleichende Fraktur«), ved hvilke vi nu ser fornyet Callusdannelse (*Seeligers* »postfraktureller Callus«). Det drejer sig om en lokal Proces, ved hvilken Resorptionen af Knoglevæv er normal eller endog forøget, medens Nydannelsen er formindsket. Fænomenet, der jo har meget stor Lighed med de af *Looser* [165] ved Osteomalaci, Rachitis og Lues beskrevne »Umbauzonen«, er af *Lexer**) iagttaget paa transplanterede Knogler ved fejlagtig eller for tidlig Belastning, ja endog paa normale Knogler paa Steder for stadig mekanisk »Inanspruchnahme«.

Udfra Tanken om denne »schleichende Fraktur« lader saavel *Israel-Fränkels* og *Schilowzews* Resultater som de gamle kliniske Iagttagelser sig utvungent forklare. De nævnte 3 Forskere arbejdede med Femurfracturer hos Marsvin, Fracturer, der nødvendigvis maatte hele med en vis — ret betydelig — Dislocation. Idet vi nu kan sidestille den scorbutisk forandrede Knogle med den ved »Hungerosteopathie« forekommende, er det let at indse, at det helede Fractursted, der jo ved Dyrets Bevægelser underkastes stadig mekanisk Paavirkning, kan blive Sæde for lignende Processer som de af *Seeliger* beskrevne, og at der saaledes paa det gamle Fractursted kan opstaa en »schleichende Fraktur«.

---

*) *Lexer, Erich:* Die freien Transplantationen II.
Neue Deutsche Chirurgie 26 B. Stuttg. 1924, p. 47.
ej. : Acta chir. Scandinav. **56,** 1923, p. 176—177.

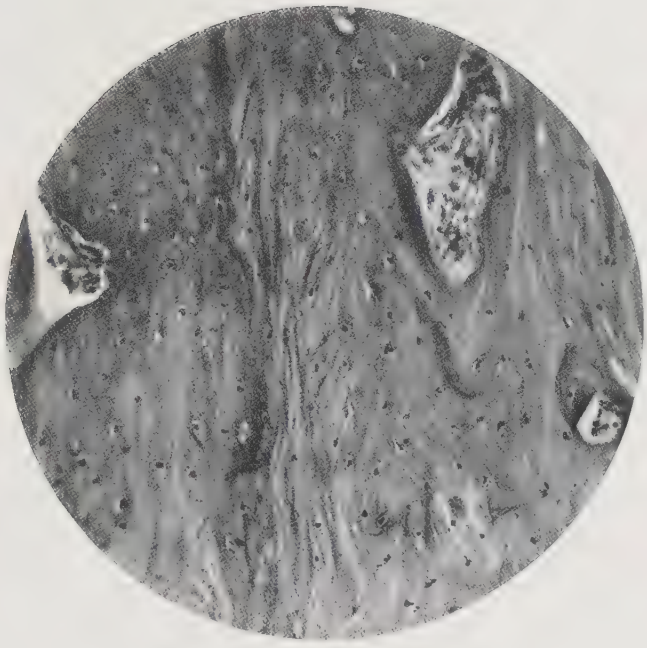


Fig. 55.

Opløsningsprocesser i Collagenet hos Dyr paa Refracturforsøg 66 Dage efter Operationen.

I. C. Inhomogent, daarligere farvet Collagen med Tilløb til »intracortical Osteoclast«.
F. Fibriller, der kan isoleres.
K. H. Fibriller i kornet Henfald.
M. Marvrum.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

Fig. 56.

Samme Præparat som Fig. 55.

Opløsningsprocesser i Collagenet hos Dyr paa Refracturforsøg, 66 Dage efter Operationen.

K. H. Fibriller i kornet Henfald.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Dyr Nr. 42.

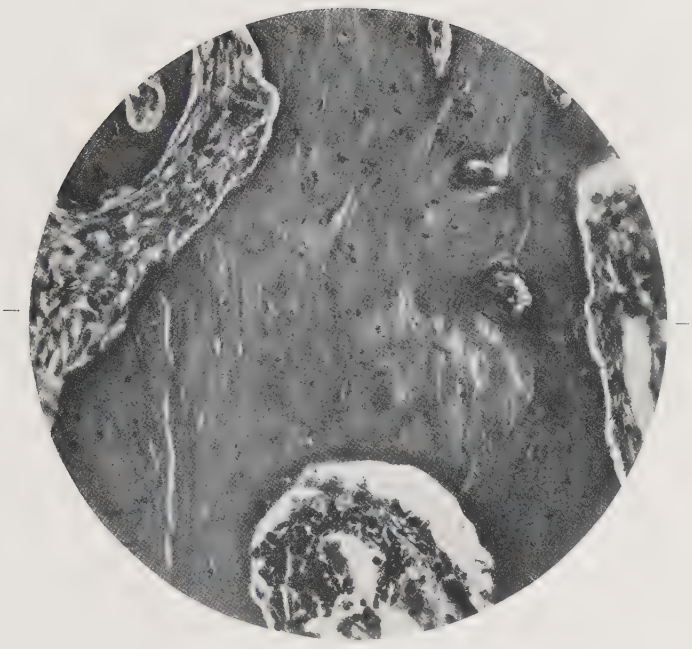


Fig. 57.

Samme Præparat som Fig. 55 og 56.

Opløsningsprocesser i Collagenet hos Dyr paa Refracturforsøg 66 Dage efter Operationen.

I. C. Inhomogent, daarligt farvet Collagen.
M. Marvrum.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

Dyr Nr. 42.

At de Dyr, der i mine Forsøg er opstillede paa samme Maade som de *Israel-Fränkelske,* ikke har faaet en »schleichende Fraktur«, og ikke histologisk viser Tegn til »Umbauzonen« *(Looser),* maa bero paa, at jeg arbejder med isolerede Fibulafracturer, og at disse holdes paa Plads af den som Skinne virkende Tibia paa en saadan Maade, at det chroniske traumatiske Insult, som Belastningen betinger, ikke i dette Tilfælde faar den deletære Virkning, som den gjorde i de *Israel-Fränkelske* Forsøg.

De necrotiske Fracturender nedbrydes som omtalt ved en Resorptionsproces, som maaske her yderligere fremskyndes af det chroniske Belastningstraume, medens Opbygningsprocesserne — som iøvrigt ved Scorbut — lider stærkt; det nydannede Knoglevæv, som dannes ved disse Opbygningsprocesser, maa i Følge Sagens Natur være af den tidligere beskrevne scorbutiske Art. Dertil kommer Resultatet af de Opløsningsprocesser, jeg i mine Præparater har iagttaget i Collagenet saavel i Fracturenderne som i selve Callus, Opløsningsprocesser, der begge Steder svarer til det, jeg har kaldt »intracorticalt Henfald af dødt Knoglevæv«; disse Opløsningsprocesser maa selvsagt betinge en formindsket Elasticitet i Callus, og en deraf følgende større Skørhed. De her omtalte Egenskaber vil sammen med Nedbrydningsprocesserne i Fracturenderne, ogsaa ved de isolerede Fibulafracturer, føre til, at Knoglen lettere igen brister paa Fracturstedet; i alt Fald lettere end den normalt vilde gøre det; men om nogen spontan Refractur er der selvfølgelig i saa Fald ikke Tale.

Der er altsaa efter min Mening overvejende Sandsynlighed for, at *Richard Walters* Iagttagelse fra *Lord Ansons* Rejse saavel som de andre gamle kliniske Observationer *(Mead, Callisen, Marrigues , Astley Cooper* [56]) maa forklares som »schleichende Fraktur« paa de scorbutisk forandrede Knogler.

RÉSUMÉ

1) Man efterprøver *Israel-Fränkels* og *Schilowzews* Refracturforsøg og kommer derved til det Resultat, at en een Gang helet Fractur ikke bliver Sæde for spontan Refractur, naar man unddrager Organismen C-Vitamin.
2) Man forsøger at forklare de nævnte Forskeres Resultater som en »schleichende Fraktur« paa den scorbutisk forandrede Knogle.

FRACTURHELINGEN HOS DEN NORMALE ROTTE

TIL Undersøgelserne over Fracturhelingen hos Rotter er anvendt Albino-Rotter, der alle, naar de stilles paa Forsøg, er 4 Uger gamle. De er, inden Forsøgene begynder, fodrede med *Gudjónssons* [90] berømte Fødeblanding 4, med hvilken ogsaa Avlsdyrene er blevet ernærede; den bestaar af:

Skummetmælkspulver	30 %
Rismel	40 %
Autolyseret Gær	15 %
Hærdet Kokosfedt og Hajtran	15 %

Som normalt ernærede Kontroldyr er anvendt Dyr opstillede paa den A-vitaminfri Kost, Instituttets Fødeblanding 11, der bestaar af:

Kasein (ubehandlet)	18,2 %
Salt (Mc Collums Saltblanding)	4,6 %
Svinefedt (iltet)	11,8 %
Gær (vaad autolyseret)	13,6 %
Stivelse (Ris-)	50 %
Jordnødolie med 1 ‰ Ultranol	1,8 %

Til denne Kost er da givet sufficiente Tillæg af A-Vitamin, i Form af Trantillæg, Torsketran og Hajtran (T. T. + H. T.) i en 32 % Opløsning af Jordnødolie, der administreres i Doser paa 2 Draaber hver anden Dag. Efter 11 Dages Forløb opereres de paa venstre Fibula med Fracturtangen. Dette Hold Kontroldyr omfatter ialt 27 Dyr. Der opsættes desuden et andet Hold Kontroldyr, som jeg senere (p. 223) skal omtale under Gennemgangen af Fracturhelingen hos de B-vitaminunderernærede Dyr, og tillige en tredie Gruppe, der vil blive omtalt ved Gennemgangen af de rachitiske Dyr (p. 275).

Oversigt over de anvendte Kontrolrotter.

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Ope-rationen
A 22	11 Dage	38 gr	55 gr	58 gr	4
A 23	—	42 —	54 —	57 —	4
A 24	—	36 —	70 —	84 —	7
A 25	—	44 —	66 —	75 —	7
A 26	—	34 —	66 —	69 —	10
A 27	—	42 —	72 —	80 —	10
A 28	—	56 —	102 —	122 —	14
A 29	—	40 —	70 —	104 —	14
A 30	—	44 —	74 —	108 —	14
A 31	—	46 —	72 —	114 —	18
A 32	—	55 —	76 —	116 —	18
A 33	—	42 —	74 —	84 —	22
A 34	—	45 —	66 —	102 —	26
A 35	—	46 —	74 —	108 —	26
A 36	—	44 —	62 —	108 —	30
A 37	—	42 —	68 —	108 —	35
A 38	—	42 —	74 —	138 —	35
A 39	—	42 —	72 —	144 —	40
A 40	—	42 —	96 —	138 —	40
A 41	—	42 —	84 —	142 —	40
A 42	—	34 —	76 —	155 —	45
A 43	—	42 —	82 —	158 —	45
A 44	—	36 —	68 —	118 —	45
A 45	—	38 —	74 —	136 —	45
A 46	—	36 —	78 —	156 —	50
A 47	—	42 —	64 —	125 —	50
A 48	—	40 —	66 —	134 —	50

KASUISTIK

Dyr Nr. A 22, A 23. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 4 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en moderat blød Fortykkelse af Fracturenderne; Fracturen holder sammen, men er iøvrigt meget stærkt mobil paa Fracturstedet. Noget Hæmatom lader sig ikke længere paavise.

Ved Mikroskopi paavises en Fortykkelse af Periostets Cambiumlag, en Fortykkelse, der er størst i Nærheden af Fracturstedet for derefter at aftage jævnt i Størrelse paa begge Sider af dette. Periostets Adventitia er ikke fortykket men ligger passivt som en Kappe udenpaa Reaktionen fra de dybere Lag. Man kan desuden iagttage en moderat Fortykkelse af Endostet og visse Reaktioner i Marven, Reaktioner, der ligger i det nærmeste Stykke ud imod Fracturstedet, og som her er skarpt afgrænset fra den øvrige normale, hæmatopoetiske Marv. Man kan heller ikke mikroskopisk erkende Rester af Hæmatomet.

Fortykkelsen af Periostets Cambiumlag og Endostet samt Reaktionerne i Marven udgøres for det første af et Granulationsvæv, dernæst af osteoide Bjælker og endelig af betydelige Mængder Chondroid.

Granulationsvævet, der er overordentlig stærkt vascula riseret og tillige rigt paa udifferentieret Bindevævsendoplasma med en Del Mitoser, udmærker sig navnlig ved sit store Indhold af collagene Fibriller, der ligger dels spredt i Granulationsvævet, dels i Bundter, der indeslutter Endoplasmagebeter fra det udifferentierede Bindevæv. Udenpaa de collagene Bundter ligger andre Endoplasmaomraader i Række som Osteoblastem. De osteoide Bjælker, der navnlig ligger ned langs Fracturenderne og nogle Steder gaar jævnt over i de ovenfor beskrevne collagene Bundter, er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem. De primære Marvrum er relativt store og indeholder Marv af samme Karakter som det ovenfor omtalte Granulationsvæv.

Udenfor selve Fracturlinien er Granulationsvævets Endoplasmaomraader store, rundagtige og tætliggende med tydelige Kærner og sparsomt sammenflydende Exoplasma, der endnu indeholder en Del Collagen, men ingen Chondrin; man maa derfor betragte dette Væv som staaende paa Overgangen mellem Bindevæv og Brusk (Chondroid). Egentlig traadfattig Brusk forekommer ikke.

De osteoide Bjælker er ganske uforkalkede, og der kan heller ikke paavises Tegn til Forkalkninger i Granulationsvævets collagene Bundter.

Knoglevævet i Fracturenderne selv er i begyndende Necrose med Endoplasmaomraader, der kun er daarligt modtagelige for Farvning, men der er ingen Tegn til Opløsning i Knogleendernes Collagen. Der findes en Del Resorptionslakuner langs de Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret.

Dyr Nr. A 24, A 25. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 7 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en ret betydelig — nu noget fastere — Callusfortykkelse. Der er stadig betydelig Løshed paa Fracturstedet, men der er dog et vist Sammenhold imellem Fragmina.

Ved Mikroskopi paavises en betydelig Fortykkelse af Periostets Cambiumlag samt — omend moderat — af Endostet, og tillige en Del Forandringer i Marven. Fortykkelsen af Periostet bestaar dels af osteoide Bjælker, dels af betydelige Mængder Brusk; Forandringerne i Marven bestaar derimod udelukkende af osteoide Bjælker. De osteoide Bjælker — hvori Endoplasmagebeterne er store, rundagtige og tætliggende — danner et tæt Netværk, i hvis Masker findes rigt vascula riseret Marv af udifferentieret Bindevæv; Bjælkerne er næsten overalt beklædte med et veludtalt Osteoblastem.

Brusken, der nu forekommer i stor Mængde, er de fleste Steder en typisk traadfattig Brusk, idet der kun udimod Callusmassens Periferi endnu findes en Del Chondroid, der indeholder rigeligt Collagen, men ingen Chondrin. Ind imod Callusmassens Centrum er Bruskens Endoplasmagebeter store, degenererede og vacuoliserede, og Exoplasmaet indeholder her en Del Kalk. Man ser flere Steder en begyndende Nedbrydning af Brusken, idet Blastemtappe og Kapillærslynger vokser ind fra Granulationsvævet og fortrænger de degenererede Endoplasmaomraader. Man kan ikke iagttage nogen bestemt Anordning af Bruskens Endoplasmagebeter, ligesaalidt som man kan paavise Regelmæssighed i Blastemtappenes Fremtrængen; denne Indtrængen er nemlig vidt forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand.

I de osteoide Bjælker findes nu en Del Forkalkninger; men om nogen homogen stærk Forkalkning er der ikke Tale.

Fracturenderne er necrotiske i det yderste Stykke imod Fracturlinien, idet Endo-

plasmaomraaderne her ikke er modtagelige for Farvning. De Steder, hvor Knoglevævets Vitalitet endnu er bevaret, findes en Del Resorptionslakuner. Collagenet i det necrotiske Væv viser sig noget inhomogent med lysere Partier, der kontrasterer stærkt imod den iøvrigt kraftige røde Farve.

Dyr Nr. A 26, A 27. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 10 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en betydelig tenformet Fortykkelse, hvis Konsistens er som Bruskens. Selvom Mobiliteten paa Fracturstedet nu er aftaget noget, saaledes at der er et stærkt Sammenhold imellem Fragmina, kan man dog stadig paavise en ret betydelig abnorm Bevægelighed.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse ses Fortykkelsen at have sit Sæde i Periostets Cambiumlag; men der findes desuden nogen Fortykkelse af Endostet og Forandringer i det yderste Stykke af Marven.

Fortykkelsen af Periostet bestaar dels af osteoide Bjælker, dels af store Mængder Brusk, medens Forandringerne i Endostet og Marven udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. De osteoide Bjælker danner et tæt Netværk, hvorimellem findes Marvrum fyldte med rigt vasculariseret Marv af udifferentieret Bindevæv; Bjælkerne er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem.

Brusken bestaar udelukkende af traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin, men ingen Collagen. Næsten overalt langs Randen, navnlig den Rand, der vender ind imod Callus' Centrum, findes Endoplasmaomraaderne store og vacuoliserede, med smaa pyknotiske Kærner, tillige indeholder Exoplasmaet en Del Kalk. Der foregaar her livlige Nedbrydningsprocesser, idet Blastemtappe og dermed følgende Kapillærer overalt trænger ind i Brusken fra det rigt vascullariserede Bindevæv i de primære Marvrum; denne Fremtrængen ses meget forskelligt fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand; langs med denne Zone findes en Del unge og kun delvis færdigdannede osteoide Bjælker, der er beklædte med et veludtalt Osteoblastem, men i hvis centrale Partier man endnu kan iagttage Rester af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er næsten overalt vel forkalkede. I de ovenfor beskrevne nydannede Bjælker i Randen af Bruskgebetet er Forkalkningerne dog mere sparsomme, idet vi mellem de forkalkede Bjælker og Osteoblastemet ser Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv.

Fracturenderne er necrotiske i det yderste Stykke imod Fracturlinien; der findes langs de necrotiske Partier en Del Udskæringer som Udtryk for en tidligere lakunær Resorption, medens vi andre Steder, hvor Knoglen endnu er vital, ser talrige Resorptionslakuner. Fracturendernes collagene Struktur er inhomogen, idet Collagenet mange Steder er daarligere farvet med Fibriller i kornet Henfald. Dybe Udskæringer forekommer ikke.

Dyr Nr. A 28, A 29, A 30. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 14 Dage efter Operationen.

Man finder stadig ved Sectionen en ret betydelig Callusfortykkelse af bruskagtig Konsistens. Fortykkelsen er dog nu noget mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Selvom der stadig er en Del Mobilitet paa Fracturstedet, er den dog tydeligt aftaget i Forhold til tidligere.

Ved Mikroskopien kan man paa indeværende Tidspunkt paavise, at den periostale Callusfortykkelse bestaar af osteoide Bjælker og en stor Mængde Brusk, medens man endostalt og i Marvhulen finder en Callus, der udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. De osteoide Bjælker, der nu næsten overalt er byggede som normale Spongiosabjælker

med smaa, spredte Endoplasmaomraader og rigeligt Exoplasma, danner et tæt Netværk, i hvilket man finder de primære Marvrum fyldte med rigt vascullariseret Marv, der iøvrigt bestaar af udifferentieret Bindevæv. Bjælkerne er overalt beklædte med et veludtalt Osteoblastem. Enkelte Steder i Periferien af Callus kan man nu paavise Resorptionslakuner, der navnlig ligger lige ud for selve Fracturstedet.

Brusken ligger ligeledes ud for selve Fracturlinien; det drejer sig nu overalt om en traadfattig, chondrinholdig Brusk med store vacuoliserede Endoplasmaomraader med pyknotiske Kærner og en Del Kalkudfældninger i Exoplasmaet; Endoplasmaomraaderne i Brusken ligger meget uregelmæssigt uden nogen bestemt Anordning. Brusken er langs hele den ind imod Callusmassens Centrum vendende Flade Genstand for livlige Nedbrydningsprocesser, idet Blastemtappe med Kapillærer alle Vegne trænger ind, fortrænger de degenererede Endoplasmagebeter og udfylder det Rum, disse har indtaget. Disse Nedbrydningsprocesser sker ikke efter en bestemt Linie, de er derimod yderst forskelligt fremskredne de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Langs den her omtalte Nedbrydningszone findes en Del unge, ikke færdigdannede osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker i Callus er nu næsten overalt godt forkalkede; en Del Steder findes imidlertid en tynd Bræmme osteoidt Væv mellem Osteoblastemet og de egentlige Bjælker. Denne Bræmme er stærkest udtalt i den før omtalte Randzone langs den degenererede Brusk.

Knoglevævet i Fracturenderne er i vid Udstrækning necrotisk, og der findes her i Corticalis en Del udad konkave Udskæringer af meget forskellig Størrelse. De Steder, hvor Knoglen endnu er vital, kan man finde talrige demaskerede Protoplasmapartier (»Osteoclaster«). Saadanne demaskerede Protoplasmapartier findes tillige enkelte Steder liggende inde i Knoglevævet (»intracorticale Osteoclaster«). Fracturendernes Collagen viser pletvis en noget inhomogen Struktur med Fibrillerne i kornet Henfald.

Dyr A 31, A 32. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 18 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en ret fast Callusfortykkelse, der nu er betydelig mindre, end den var ved Slutningen af forrige Stadium. Ogsaa Mobiliteten paa Fracturstedet er nu aftaget kendeligt, men der er dog stadig en tydelig abnorm Bevægelighed.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse kan man paavise en Callus, der dels ligger periostalt, dels lukker Marvhulen i et smalt Bælte. Callusmassen bestaar overvejende af osteoide Bjælker, men der findes dog i den periostale Callus ud for selve Fracturlinien et Bruskparti, der er af ret moderat Størrelse og ligger ud imod Callusmassens Periferi. De osteoide Bjælker, hvis Endoplasmaomraader overalt er smaa og spredte, adskilte af rigeligt Exoplasma, danner et tæt Netværk, i hvilket man finder, at de primære Marvrum indeholder godt vascullariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv. Næsten overalt er de osteoide Bjælker beklædte med et veludviklet Osteoblastem. Der findes, navnlig i Periferien af Callus, en Del Resorptionslakuner.

I Brusken, der nu overalt er en traadfattig Brusk, findes Endoplasmaomraaderne store, vacuoliserede med pyknotiske Kærner og Exoplasmaet at indeholde Kalk. Overalt langs Bruskens Rand foregaar livlige Nedbrydningsprocesser ved Fremtrængen af Blastemtappe og Kapillærslynger. Disse Nedbrydningsprocesser trænger ikke frem efter en Linie, de er derimod yderst forskelligt fremskredne de forskellige Steder. Langs denne Randzone findes en Del ikke færdigdannede osteoide Bjælker, i hvis Midte man kan paavise Rester af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er godt forkalkede overalt i Callus; man kan dog endnu en Del Steder paavise Partier af uforkalket osteoidt Væv imellem Bjælkerne og Osteoblastemet.

Fracturendernes Corticalis er necrotisk i det yderste Stykke; flere Steder findes dybe Udskæringer, der strækker sig igennem Corticalis i meget forskellig Dybde, reducerende denne stærkt i Tykkelse. Langs det endnu levende Knoglevæv kan man se en Del Resorptionslakuner. I Collagenet findes Opløsningsprocesser, idet Strukturen er inhomogen og Fibrillerne i kornet Henfald. En Del Steder i Fracturenderne er Kalken ligeledes ved at forsvinde.

Dyr Nr. A 33. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbt 22 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en yderst moderat fast Callusfortykkelse, der nu er betydelig mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Mobiliteten paa Fracturstedet er nu atter aftaget stærkt, saaledes at der kun er Tale om en Fjedren.

Ved Mikroskopien paavises en tenformet periostal Callusfortykkelse og tillige i Marvhulen en Callus, der paa et smalt Bælte afbryder dennes Kontinuitet. Callus bestaar overvejende af spongiøse Knoglebjælker, men der findes tillige udimod Periferien af den periostale Callus en ganske smal Bræmme Brusk.

Bjælkerne i Callus er overalt, med Undtagelse af en smal Zone op imod Bruskpartiet, normale Spongiosabjælker med spredte Endoplasmagebeter og dertil svarende rigeligt Exoplasma; de danner et tæt Netværk, hvorimellem man finder Marvrum, i hvilke Marven bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vasculariseret. Flere Steder findes Bjælkerne beklædte med veludtalt Osteoblastem, og der findes nu talrige Resorptionslakuner, navnlig i Callusmassens Periferi.

Brusken, der — som nævnt — kun udgør en smal og kort Bræmme udfor Fracturlinien, er en traadfattig Brusk, der overalt er stærkt degenereret med store vacuoliserede Endoplasmagebeter, hvis Kærner er smaa og pyknotiske og indeholder Kalkaflejringer i Exoplasmaet; Bruskens Endoplasmaomraader ligger meget uregelmæssigt, de er ikke anordnede i »Søjler«. Brusken er i livlig Nedbrydning, idet man overalt kan iagttage Fremtrængen af Blastemtappe. Denne Nedbrydning er yderst forskelligt fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Her findes tillige en Del ufærdige osteoide Bjælker, i hvis centrale Partier man kan paavise Bruskexoplasma.

Bjælkerne er nu overalt godt forkalkede; kun ganske enkelte Steder kan man endnu finde tynde Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv mellem selve Spongiosabjælkerne og Osteoblastemet.

Fracturendernes oprindelige Corticalis er necrotisk i det yderste Stykke; her findes dybe Udskæringer, der sine Steder skærer sig igennem hele Corticalis' Tykkelse, og hvori man mange Steder finder nyt ungt Knoglevæv, der støder umiddelbart op til det necrotiske. Man kan desuden paavise en Del Resorptionslakuner langs den gamle Corticalis, og inden i denne nogle demaskerede Protoplasmapartier (»intracorticale Osteoclaster«). Flere Steder er Collagenet i Fracturenderne i Opløsning, med krøllede Fibriller i kornet Henfald. Ligeledes Kalkindholdet i Fracturenderne ses flere Steder ringere end normalt.

Dyr Nr. A 34, A 35. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 26 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en ganske ubetydelig fast Callusfortykkelse, der nu atter er adskilligt mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Man kan stadig erkende nogen Fjedren paa Fracturstedet, men den er dog betydelig mindre fremtrædende end paa de tidligere Tidspunkter.

Det ses nu ved Mikroskopien, at den yderst moderate periostale Fortykkelse bestaar dels af svære spongiøse Knoglebjælker, dels af et tyndt Lag Compacta, der ligger udenpaa Resterne af Knoglens oprindelige Corticalis som en Skal, hvis Tykkelse taber sig jævnt, men hurtigt, bort fra Fracturstedet. Marvhulen lukkes paa et smalt Parti af en Callus, der

ligesom den periostale bestaar af spongiøse Knoglebjælker. Bjælkerne i Callus er næsten overalt byggede som normale spongiøse Knoglebjælker med smaa, sparsomme og spredte Endoplasmagebeter, Primitivkanaler og rigeligt Exoplasma; kun lige ud for Fracturlinien findes et ganske lille Omraade, hvor Bjælkerne mere har Karakteren af ufærdige, osteoide Bjælker, idet de centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma som Udtryk for, at de er opstaaede ved enchondral Ossification; Brusk kan man imidlertid ikke finde i Callus. De primære Marvrum, der er yderst smaa, er fyldte med rigt vasculariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv. Flere Steder findes Bjælkerne forsynede med et veludtalt Osteoblastem, andre Steder, navnlig i Callusmassens Periferi, er de derimod ganske nøgne; vi finder tillige en Del Resorptionslakuner her i Periferien af Callus.

Bjælkerne er overalt godt forkalkede, som normalt spongiøst Knoglevæv; der findes kun enkelte Steder, hvor de nydannede osteoide Bjælker er besat med en tynd Bræmme af uforkalket, osteoidt Væv indenfor Osteoblastemet.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk i det yderste Parti imod Fracturstedet. Der paavises en Del Resorptionslakuner paa de Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret, og man kan tillige langs de necrotiske Partier finde smaa tomme Lakuner, som Udtryk for tidligere lakunær Resorption. Der findes dybe Udskæringer i Knoglevævet, flere Steder gaaende igennem hele Corticalis' Tykkelse. Disse Udskæringer er flere Steder fyldte med ungt Knoglevæv, der støder lige op til det oprindelige. Collagenet i de necrotiske Partier viser Tegn paa Opløsning med isolerede Fibriller, der flere Steder er i kornet Henfald. Ogsaa Kalkindholdet er her ringere end normalt.

Dyr Nr. A 36. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbt 30 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ganske ubetydelig, benhaard Callusfortykkelse, saaledes at man kun kan erkende en lille Uregelmæssighed paa Knoglen. Det er nu ikke længere muligt at paavise nogen abnorm Mobilitet paa dette let fortykkede Sted.

Ved Mikroskopien ses den ubetydelige Fortykkelse at være bygget af Knoglebjælker, der danner et saa tæt Netværk og omslutter saa smaa Marvrum, at man nu maa tale om en veritabel Knoglecompacta. Denne Compacta ligger dels som en Kappe udenpaa Resterne af den gamle Corticalis, dels strækker den sig ind imellem Fracturenderne, endelig lukker den Marvhulen i en smal Zone lige udfor Fracturstedet. Callusmassen er, som nævnt, i alt væsentligt bygget som en veritabel Knoglecompacta, i hvilken de Haverske Kanaler og Lamelsystemer dog forløber uregelmæssigt. Kun det nydannede Knoglevæv, der ligger i Marvhulen, er af en noget mere spongiøs Karakter. Knoglevævet er af normal Struktur med smaa, spredte Endoplasmagebeter, der anastomoserer ved Udløbere gennem Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. Der paavises ingen ufærdige Bjælker eller Brusk i Callus. Marven i de meget smaa Marvrum bestaar af udifferentieret, rigt vascula-riseret Bindevæv; kun de Steder, hvor Callusgebetets Marvrum støder op til Fibulas oprindelige Marvrum, findes hæmatopoetisk Marv ogsaa i hine. Flere Steder er Bjælkerne beklædt med et veludviklet Osteoblastem, andre Steder er de derimod nøgne. I Periferien af Callus ses en Del Resorptionslakuner.

Der forekommer nu kun ganske enkelte Steder uforkalket osteoidt Væv, der ligger som en tynd Bræmme under Osteoblastemet; som Helhed er Bjælkerne godt og homogent forkalkede.

Fracturendernes Corticalis viser store Necroser i de yderste Partier. I de necrotiske Omraader findes dybe Udskæringer, der flere Steder strækker sig gennem hele Corticalis' Tykkelse; nogle Steder ses disse Udskæringer at være fyldte med et nyt ungt Knoglevæv, der her støder lige op til det necrotiske. Der paavises en Del Resorptionslakuner langs Corticalis paa Steder, hvor Knoglevævet endnu har bevaret sin Vita-

litet. Der findes tillige en Del Steder, hvor Collagenet er inhomogent og Fibrillerne i kornet Henfald, og hvor Kalken ligeledes er ved at forsvinde.

Dyr Nr. A 37, A 38. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 35 Dage efter Operationen.

Der findes nu ingen Fortykkelse af den læderede Knogle ved Sectionen; da man heller ikke kan paavise nogen abnorm Mobilitet, kan man altsaa ikke længere makroskopisk fastslaa, at Knoglen har været Sæde for en Fractur.

Imidlertid finder man ved Mikroskopien et nydannet Knoglevæv, der er bygget som en Compacta af noget uregelmæssig Struktur, idet der ikke findes nogen regelmæssig Anordning i de Haverske Kanaler og Lamelsystemer. Dette unge Knoglevæv ligger dels udenpaa Knoglens yderst defekte Corticalis, dels ind mellem Fracturenderne og endelig i Marven, hvor dets Struktur dog er noget mere spongiøs; den Callus, der ligger i Marvhulen, lukker denne i en smal Zone udfor Fracturstedet. Det drejer sig altsaa om en Knoglecompacta af normal, dog noget uregelmæssig, Struktur med rigeligt Exoplasma og spredte sparsomme Endoplasmagebeter, der anastomoserer gennem Udløbere i Primitivkanaler. Der forekommer ingen ufærdige Knoglebjælker eller Brusk i Callus. Marven i de yderst smaa Marvrum bestaar af udifferentieret Bindevæv; kun de Steder, hvor Callusgebetets Marvrum støder op til Fibulas oprindelige Marvrum, er Marven hæmatopoetisk. Enkelte Steder kan man i Callus finde et veludviklet Osteoblastem, andre Steder er dette dog ikke Tilfældet. Der findes i Periferien af Callus flere Steder ret talrige Resorptionslakuner.

Bjælkerne er overalt godt og homogent forkalkede, saaledes at det ikke lykkes at paavise uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes oprindelige Corticalis er nu som Helhed overordentligt reduceret i Tykkelse, sine Steder til under Halvdelen af det oprindelige Format; en Del Steder strækker Defekterne sig endog igennem hele den Bredde, Corticalis oprindelig indtog. Udenpaa denne tynde Corticalis og til Dels ind i Udskæringerne findes et nyt Knoglevæv, der ligger direkte op til det oprindelige. Det gamle Knoglevæv er til Dels necrotisk med Opløsningsprocesser i Collagenet, der flere Steder udviser ganske inhomogen Struktur og Fibriller i kornet Henfald, pletvis kan det endog forsvinde helt. De Steder, hvor det gamle Knoglevævs Vitalitet endnu er bevaret, finder man langs dette en Del Resorptionslakuner, og man kan tillige inde i selve Knoglesubstansen paavise en Del demaskerede Protoplasmapartier (»intracorticale Osteoclaster«).

Dyr Nr. A 39, A 40, A 41. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. Dræbte 40 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen ingen Fortykkelse af den læderede Knogle, ligesaa lidt som det lykkes at paavise abnorm Mobilitet.

Man ser ved Mikroskopien en nydannet Knoglecompacta, der ligger udenpaa den oprindelige, nu yderst tynde og defekte Corticalis, forbinder Fracturenderne og lukker Marvhulen paa et smalt Stykke udfor Fracturstedet. Dette Knoglevæv, der i Marven er af lidt mere spongiøs Karakter, er iøvrigt bygget som en normal Compacta, dog med den Forskel, at de Haverske Kanaler og Lamelsystemer forløber ganske uregelmæssigt; Exoplasmaet er rigeligt og indeholder Primitivkanaler med Endoplasmaudløbere imellem de sparsomme, spredte Endoplasmagebeter. Der findes ingen ufærdige Knoglebjælker eller Brusk i Callus. Marven i de yderst smaa Marvrum bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vasculariseret. En Del Steder i Callus er Knoglevævet beklædt med et forholdsvis veludviklet Osteoblastem, og man kan, navnlig langs Udkanten af Callus, paavise talrige Resorptionslakuner.

Bjælkerne er godt forkalkede. Forkalkningerne er homogene, saaledes at man ingen Steder finder uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes Corticalis danner et ganske tyndt Lag, udenpaa hvilket det nye Knoglevæv ligger; det resterende Corticalis er i sin Helhed necrotisk med Endoplasmagebeter, hvis Kærner ikke lader sig farve. Defekterne i Corticalis strækker sig flere Steder igennem hele dennes Tykkelse og er alle Vegne ganske udfyldte af nyt Knoglevæv, der ligger lige op til det necrotiske.

Dyr Nr. A 42, A 43, A 44, A 45, A 46, A 47, A 48. Kontroldyr. Forperiode 11 Dage. A 42—A 45 dræbte 45 Dage efter Operationen. A 46—A 48 dræbte 50 Dage derefter.

Det er hos disse Dyr ikke muligt ved Sectionen at paavise Tegn til Fractur paa den læderede Knogle, idet denne hverken viser Fortykkelser eller abnorm Mobilitet nogetsteds.

Derimod kan man ved den mikroskopiske Undersøgelse iagttage et nydannet compact Knoglevæv, der forbinder Fracturenderne og lægger sig som en Skal udenpaa den stærkt reducerede oprindelige Corticalis og endelig som en Fortykkelse rager ind i Marvhulen, idet den forsnævrer dennes Lumen betydeligt; Marvhulens Kontinuitet er dog genoprettet. Det drejer sig, som nævnt, om normal Knoglecompacta, der imidlertid, hvad de Haverske Kanaler og Lamelsystemer angaar, er af en noget uregelmæssig Struktur. Endoplasmagebeterne er som normalt smaa, sparsomme, spredte og anastomoserer gennem Udløbere, der forløber i Primitivkanaler i Exoplasmaet, der er rigeligt. De primære Marvrum, der nu er reduceret til ganske minimale Caviteter i Knoglevævet, indeholder en Del Kapillærer, udifferentieret Bindevæv og maaske enkelte Steder et sparsomt Osteoblastem. Der findes, navnlig langs Randen af Callus, en Del Resorptionslakuner.

Det nydannede Knoglevæv er overalt godt og homogent forkalket, saaledes at man intetsteds kan paavise uforkalket osteoidt Væv.

Af de oprindelige Knogleender resterer kun ganske tynde necrotiske Rester, udenpaa hvilke den nydannede Knoglecompacta ligger, idet den endog sine Steder strækker sig igennem hele Corticalis' Tykkelse. Nyt og gammelt Knoglevæv støder umiddelbart op til hinanden.

DISKUSSION

Ser vi nu i Sammenhæng paa Sectionsfundene, som de foreligger hos den normalt ernærede Rotte, finder vi umiddelbart efter Læsionen et Hæmatom *), der imidlertid meget hurtigt forsvinder, saaledes at det allerede efter 4 Dages Forløb ikke længere lader sig paavise. Efter dette Tidsrum finder vi desuden i ret vid Udstrækning paa begge Sider af Fracturstedet en blød Opsvulmning af Fracturenderne; disse holder sammen, men der er dog meget stærk Løshed paa Fracturstedet. Callusfortykkelsen omkring Fracturstedet tiltager nu jævnt i Størrelse og Konsistens; samtidig dermed og samtidig med at den

*) Som Grundlag for disse Udtalelser angaaende Fracturstedets Udseende kort efter Læsionen tjener de p. 83 anførte Rotter, som man umiddelbart efter Operationen røntgenfotograferede, derpaa aflivede og underkastede Section, ved hvilken Fracturstedet blev undersøgt saavel makroskopisk som mikroskopisk.

aftager i Udstrækning, aftager ogsaa Løsheden paa Fracturstedet. Callussvulsten naar sin største Tykkelse 10—14 Dage efter Operationen, og dens Konsistens er paa dette Tidspunkt nærmest som Bruskens; den aftager derefter jævnt i Størrelse, samtidig med at den bliver benhaard, og c. 35 Dage efter Fracturens Fremkomst kan man ikke mere erkende nogen egentlig Callussvulst. Samtidig med denne Aftagen af Callusmassens Størrelse aftager ogsaa Bevægeligheden paa Fracturstedet, saaledes at man efter 22 Dages Forløb kun kan tale om en Fjedren, og efter 30 Dages Forløb ikke kan paavise noget Spor af abnorm Mobilitet; man kan saaledes efter 35 Dages Forløb ikke længere makroskopisk paavise, at Knoglen har været Sæde for en Fractur.

Gaar vi derefter over til at se paa det mikroskopiske Billede i Sammenhæng, maa vi straks erkende, at vi ved Fracturhelingsprocessen hos den normale Rotte staar overfor ganske de samme biologiske Foreteelser, som vi gjorde det ved Undersøgelsen af denne Proces hos det normale Marsvin. Selv om de biologiske Processer saaledes i Realiteten er de samme, finder vi dog en Del Forskelligheder i de indbyrdes Forhold mellem disse Processer.

Umiddelbart efter Læsionen domineres Billedet af Hæmatomet, som vi ogsaa mikroskopisk kan paavise saavel i det yderste Stykke af Marvhulen som mellem Fragmina og omkring Fracturstedet. Hæmatomet skaffes meget hurtigt bort, saaledes at man efter 4 Dages Forløb heller ikke mikroskopisk kan erkende dets Tilstedeværelse.

Samtidig med Hæmatomets Resorption fremkommer en Reaktion fra de 3 Steder, hvorfra Fracturhelingen udgaar, nemlig Periostets Cambiumlag, Endostet og det yderste Stykke af Marven.

Reaktionen begynder som en Betændelse med en voldsom Hyperæmi de nævnte Steder; ved den derpaa følgende Exsudation og cellulære Emigration dannes et cellerigt Granulationsvæv, der er overordentlig stærkt vascullariseret, og som iøvrigt udmærker sig ved sit meget betydelige Indhold af collagene Fibriller. Dette Granulationsvæv holder nu Fragmina sammen.

Ogsaa hos den normale Rotte maa vi, efter at det omtalte Granulationsvæv er dannet, sondre skarpt mellem de to forskellige Processer, der udgør Fracturhelingen, nemlig for det første den direkte Ossification af det udifferentierede Bindevæv, for det andet den enchondrale Ossification af Resten af dette Væv, efter at det har omdannet

sig til Brusk. Det ses imidlertid, at denne Omdannelse til Brusk og den dermed følgende enchondrale Ossification spiller en langt større Rolle hos Rotten, end den gør hos Marsvinet. Dette Faktum maa forklares under Henvisning til Dyrenes relative Alder, thi efter *Harris* *) repræsenterer Skeletudviklingen hos et Marsvin ved Fødslen det samme Stadium som hos et 7 Aars Menneskebarn, medens Skelettet hos en Rotte ved Fødslen staar paa et Stadium, der i Udvikling kun svarer til et 4 Maaneders Menneskefoster. Hvor interessant og instruktiv denne *Harris'* Bemærkning end er, maa den dog — hvad Fracturhelingen angaar — tages med en vis Reservation, idet en Rotte, der kun er 4 Uger gammel, bruger 35 Dage om at konsolidere en Fractur, hvilket, hvis vi fører Parallelliseringen til Bunds, vil medføre, at et voksent Menneske skulde bruge langt længere Tid — maaske Aar — til en Fibulafracturs Konsolidation, og dette er ikke Tilfældet. Paa den anden Side maa Rotternes store Vækstenergi og den Hast, hvormed de tilendebringer deres Vækst, ikke overses; en Rotte bliver saaledes højst 3 Aar gammel, medens et Marsvin kan naa en Alder af 12 Aar.

Selv om vi ikke arbejder med nyfødte Rotter og Marsvin, men med 4 Uger gamle Dyr, vil vi dog ved de Forsøg, der angaar Rotterne, arbejde med relativt langt yngre Dyr, end vi gør det hos Marsvinene, og vi maa altsaa efter Forsøgene antage, at Brusken ved Fracturhelingen hos yngre Individer spiller en langt større Rolle, end den gør hos ældre. Det, at Brusken har en langt større Betydning ved Knogleerstatning hos yngre Individer, er for Hundes Vedkommende paavist af *Camitz, Holmgren & Johansson.*

Det Forhold, som vi iagttog hos Marsvinet, at Callus i de tidligere Stadier af Fracturhelingen opnaar sin største Tykkelse et Stykke fra Fracturstedet og saaledes taber sig saavel bort fra som henimod dette, finder vi ikke hos Rotten; vi finder derimod, ligesom hos Marsvinet, at Forbeningen i Callus skrider hurtigst frem de Steder, der ligger fjernest fra Fracturlinien, saaledes at vi stadig »bruchspaltfern« *(Wehner)* kan finde de bedst udviklede osteoide Bjælker. Denne Forskel i den »periostale Fjernreaktion« imellem Rotten og Marsvinet maa vel nærmest tænkes at bero paa Forskelligheder i de statiske Forhold hos disse to Dyrearter, idet Trykket paa Fibula hos Marsvinet ifølge Anatomien maa tænkes forplantet mere paa langs af Knoglen, end

*) *Harris, H. A.:* Bone Growth in Health and Disease. Lond. 1933, p. 125.

det maa hos Rotten, hvor Fibula jo som omtalt danner en fra Tibia udgaaet bagud konvex Bue (Fig. 1. p. 47), medens den hos Marsvinet forløber mere lige og her tillige ligger tættere op ad Tibia (Fig 2—3, p. 48).

Den direkte Ossification foregaar nu paa den Maade, at Endoplasmagebeter fra det udifferentierede Bindevæv ordner sig til Osteoblastem, i hvis Exoplasma Collagen aflejres i fibrillære Bundter, hvis yderste Ender som en Kost taber sig i Bindevævet; andre Endoplasmagebeter indesluttes i disse Bundter. Disse fine Bundter udgør altsaa Begyndelsen til de osteoide Bjælker, medens noget af det Bindevævsendoplasma, der ligger udenpaa Bundterne, uddifferentierer sig til nyt Osteoblastem. De collagene Bundter, der efterhaanden bliver sværere, optager Kalk imellem de collagene Fibriller i Exoplasmaet, og de indesluttede Endoplasmagebeter indemures saaledes i det forkalkede Knogleexoplasma. Fra det udifferentierende Bindevæv mellem disse nydannede Bjælker dannes nu nyt Osteoblastem udenpaa Bjælkerne; dette Osteoblastem danner nyt osteoidt Væv, der forbener, og paa denne Maade skrider Processen videre frem.

Den enchondrale Ossification i Callus indledes hos Rotten c. 4 Dage efter Læsionen, idet en Del Endoplasmaomraader i Granulationsvævet lige udfor Fracturstedet paa dette Tidspunkt bliver store, rundagtige, tætliggende, Endoplasmaudløberne bliver store, tykke og korte, efterhaanden flyder disse Udløbere og Exoplasmaet sammen til en homogen Masse; Vævet, der nu maa betegnes Chondroid, optager Chondrin i Exoplasmaet og bliver saaledes til traadfattig Brusk *(Häggqvist)*. Dette Focus af traadfattig Brusk, der hos Rotten efterhaanden naar en meget betydelig Størrelse, ligger altid udfor selve Fracturlinien.

I den traadfattige Brusk indtræffer Degenerationsfænomener, idet Endoplasmagebeterne bliver store, klare, vacuoliserede med skrumpne pyknotiske Kærner, og der findes i Exoplasmaet en Del Aflejringer af Kalk (provisorisk Forkalkning). Nogen bestemt Anordning i Søjler indtager Endoplasmaomraaderne ikke i Callus, saaledes som de gør det i Epiphyserne.

Fra det udifferentierede Bindevæv finder nu langs Randene af denne degenererede Brusk en Nedbrydningsproces Sted; denne Proces foregaar uregelmæssigt og trænger ikke, som i Epiphyserne, frem efter en lige Linie. Nedbrydningen foregaar derved, at Blastemtappe og

Kapillærslynger destruerer Bruskexoplasmaet, hvorved de trænger ind i Endoplasmaomraaderne og fortrænger disse helt. Blastemtappene uddifferentierer derefter Osteoblastem, der lægger sig rundt langs Lakunerne i Brusken og danner osteoidt Væv udenpaa Resterne af Bruskexoplasmaet. Det er fortrinsvis langs den ind imod Callus' Centrum vendende Flade af Brusken, at disse Nedbrydningsprocesser finder Sted. Al den Brusk, som Callusmassen indeholder, vil hos den normale Rotte paa denne Maade være forsvundet 22—26 Dage efter Læsionen, altsaa meget tidligere end hos Marsvinet; ogsaa dette maa hænge sammen med, at Forsøgsrotterne relativt er meget yngre end Marsvinene; at Forskellen imellem Rotterne og Marsvinene i denne Henseende ikke er større, hvad man maaske kunde vente, maa afhænge af, at det hos Rotter drejer sig om langt større Mængder Brusk, der skal nedbrydes.

Efterhaanden som den enchondrale Forbening foregaar, kan man paavise Resorptionsfænomener i Periferien af Callusmassen; denne Resorptionsproces begynder lige udfor Fracturlinien, altsaa paa det Sted, hvor Callusmassen er tykkest; man kan her omkring 14de Dag efter Læsionen begynde at iagttage Resorptionslakuner, der efterhaanden optræder i større Antal først langs Randene, senere mere spredt i Callus. Disse Resorptionsfænomener gaar Haand i Haand med Opbygningen af selve Callus, hvorved de enkelte osteoide Bjælker bliver sværere; ved denne Virksomhed foregaar en Ombygning af Callus, hvorved denne faar en for Knoglens Funktion hensigtsmæssig Struktur, »Transformationsprocessen« (*Wolff*[312-313], *Roux, Zondek*). Ogsaa denne »Transformationsproces« indledes og foregaar hos Rotten meget hurtigere, end den gør hos Marsvinet.

Fracturenderne af den læderede Knogle udviser meget hurtigt i deres yderste Partier Tegn til Necrose, idet Endoplasmaomraaderne og deres Kærner ikke lader sig farve, eller Kærnerne er pyknotiske; denne Necrose breder sig hurtigt et Stykke bort fra Fracturstedet. Der optræder allerede 4 Dage efter Operationen talrige Resorptionslakuner langs Corticalis og i de Haverske Kanaler bagved de necrotiske Partier paa Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret; her findes ogsaa en Del Steder »intracorticale Osteoclaster« (»intracorticalt Henfald af levende Knoglevæv«). Ogsaa Collagenet i de necrotiske Partier af Knogleenderne viser Tegn til Opløsning, idet dets Struktur bliver inhomogen, Fibrillerne kommer i kornet Henfald, pletvis forsvinder

Collagenet aldeles; endelig aftager ogsaa Fracturendernes Kalkindhold (»intracorticalt Henfald af dødt Knoglevæv«).

Vi faar i Corticalis Udskæringer af større eller mindre Dybde; de sidste opstaaet som Følge af lakunær Resorption. De dybe Udskæringer findes fyldte, i Begyndelsen med rigt vascula riseret udifferentieret Bindevæv med talrige Endoplasmaomraader langs Lakunens Væg, senere med ungt Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige. Efterhaanden svinder Fibulas oprindelige Corticalis stærkt, og i Løbet af det Tidsrum (50 Dage), der foreligger i mine Præparater, resterer den kun som en tynd Bræmme indenfor det nydannede Knoglevæv; sine Steder har dette endog ganske fortrængt det oprindelige.

Der foreligger altsaa hos Rotten ligesaavel som hos Marsvinet en delvis Necrose af det yderste Stykke af den læderede Knogle; dette Stykke substitueres derefter, og det fremgaar af mine Præparater, at denne Substitution — ligesom hos det normalt ernærede Marsvin — foregaar ved saavel en indirekte Substitution som en direkte paa den tidligere (p. 137) beskrevne Maade.

Heller ikke for Rottens Vedkommende lader Spørgsmaalet om Fracturendernes Tilgrundegaaen og derpaa følgende Substitution sig løse fuldstændig til Bunds indenfor det Tidsrum, som mine Forsøg har strakt sig over; ogsaa hos disse Dyr maa den endelige Løsning søges i Forsøgsrækker af mindst 1 Aars Varighed.

RÉSUMÉ

Ved Fracturhelingen hos den normalt ernærede Rotte findes altsaa ganske de samme biologiske Foreteelser som hos det normale Marsvin. Følgende Forskelligheder kan dog paapeges:

1) Processerne forløber hurtigere hos Rotten end hos Marsvinet.
2) Brusken spiller hos Rotten en langt større Rolle end hos Marsvinet.
3) Den »periostale Fjernreaktion« derimod spiller hos Rotten en ringere Rolle end hos Marsvinet.
4) Disse 3 Ejendommeligheder forsøges forklaret udfra det Faktum, at Forsøgsrotterne relativt er langt yngre end de til Forsøgene anvendte Marsvin.

FRACTURHELINGEN HOS DEN B-VITAMIN-UNDERERNÆREDE ROTTE

TIL Undersøgelserne angaaende Fracturhelingen hos den B-vitaminunderernærede Rotte er Dyrene opstillede paa Instituttets B_1-B_2-vitaminfri Kost, der efter *Krieger-Lassens* og *Ringsteds* Undersøgelser tillige maa betragtes som værende yderst fattig paa E-Vitamin. Den har følgende Sammensætning:

Kasein (renset)	20,6 %
Salt (Mc Collums Saltblanding)	5,2 %
Smør	15,5 %
Stivelse	58,7 %

Paa denne Kost standser Rotternes Vækst i Løbet af c. 3 Uger. Efter en saadan 3 Ugers »Standsningsperiode«, efter hvilken man er sikker paa, at eventuelle Depoter af B-Vitamin er opbrugte, gives B-Vitaminkomplekset i Form af autolyseret Tørgær, der administreres i Doser paa 50 ctgr om Ugen. Ved denne minimale Indgift af B-Vitamin kan man nu holde Dyrene vækststandsede i lange Tider (*Clemmesen*), uden at de frembyder sygelige Symptomer, der truer Livet. Efter 3 Ugers Behandling med disse minimale Doser B-Vitamin (»Periode af standset Vækst«) opereres Dyrene paa venstre Bagben med Fracturtangen, hvorefter de stadig faar disse minimale Tillæg. Vi faar paa denne Maade inden Operationen en ret lang (6 Uger) Forperiode, der bestaar af »Standsningsperioden« + »Perioden af standset Vækst«. Der arbejdes paa denne Maade i mine Forsøg med en relativ B_1-B_2-Vitaminmangel, hvilket ved Forsøg af denne Art er ganske nødvendigt, da Dyrene paa en absolut B_1-B_2-Vitaminmangel vilde gaa til Grunde, inden der kunde blive Tale om nogen egentlig Fracturheling. Den praktiske Interesse af Undersøgelsen angaaende den relative Mangel paa B-Vitaminkomplekset frembyder selvsagt ogsaa adskillig større Interesse end Undersøgelser angaaende en absolut Mangel.

Oversigt over de B-vitaminunderernærede Rotter.

Dyrets No.	Forperiode: „Standsningsperiode (B-fri)	Forperiode: „Periode af standset Vækst". (B-fattig)	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operationsdagen	Vægt ved Forsøgsperiodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Operationen
B 1	3 Uger	3 Uger	34 gr	35 gr	36 gr	4
B 2	—	—	36 —	38 —	36 —	4
B 3	—	—	32 —	35 —	37 —	7
B 4	—	—	34 —	35 —	36 —	7
B 5	—	—	76 —	74 —	74 —	10
B 6	—	—	72 —	72 —	70 —	10
B 7	—	—	44 —	43 —	43 —	10
B 8	—	—	76 —	84 —	82 —	14
B 9	—	—	82 —	94 —	92 —	18
B 10	—	—	76 —	82 —	78 —	22
B 11	—	—	76 —	86 —	84 —	26
B 12	—	—	70 —	78 —	75 —	30
B 13	—	—	38 —	45 —	43 —	35
B 14	—	—	36 —	44 —	40 —	35
B 15	—	—	36 —	36 —	36 —	40
B 16	—	—	48 —	45 —	47 —	50
B 17	—	—	44 —	46 —	45 —	50
Kontroldyr						
B 18	3 Uger	3 Uger	30 gr	35 gr	54 gr	4
B 19	—	—	32 —	35 —	56 —	7
B 20	—	—	38 —	36 —	68 —	10
B 21	—	—	34 —	34 —	72 —	10
B 22	—	—	54 —	64 —	85 —	14
B 23	—	—	54 —	64 —	86 —	14
B 24	—	—	56 —	64 —	88 —	18
B 25	—	—	56 —	58 —	92 —	22
B 26	—	—	32 —	36 —	98 —	26
B 27	—	—	34 —	34 —	65 —	30
B 28	—	—	36 —	34 —	82 —	30
B 29	—	—	44 —	38 —	106 —	35
B 30	—	—	38 —	38 —	102 —	35
B 31	—	—	32 —	34 —	136 —	40
B 32	—	—	36 —	33 —	88 —	50
B 33	—	—	34 —	36 —	130 —	50

KASUISTIK

Dyr Nr. B 1, B 2. B-vitaminunderernærede. Forperiode 6 Uger. Dræbte 4 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en moderat blød Fortykkelse af Fracturenderne. Der er meget betydelig Løshed paa Fracturstedet; Fracturhæmatomet lader sig paa dettte Tidspunkt ikke længere paavise ved Sectionen.

Ved Mikroskopien genfinder man den nævnte Fortykkelse, der omfatter Periostets Cambiumlag, medens Adventitia ligger passivt udenom; man kan tillige paavise en moderat Fortykkelse af Endostet og visse Forandringer i Marven. Forandringerne i Endost og Marv ligger lige op til Fracturlinien og er skarpt afgrænset fra den øvrige, hæmatopoetiske Marv. Det lykkes heller ikke mikroskopisk paa dette Tidspunkt at paavise Rester af det ved Læsionen fremkomne Hæmatom.

De Reaktioner, som man de nævnte 3 Steder — Periostets Cambiumlag, Endost og Marv — kan paavise, bestaar i Dannelsen af et Granulationsvæv, osteoide Bjælker og Chondroid. Granulationsvævet, der er stærkt vascullariseret, udmærker sig navnlig ved sit store Indhold af collagene Fibriller, der ligger dels spredt i Granulationsvævet dels i større og mindre Bundter, i hvilke en Del Endoplasmaomraader indesluttes; andre Endoplasmagebeter ligger paa Række langs Bundterne som Osteoblastem. De osteoide Bjælker ligger tættest ned langs Fracturenderne og opnaar deres største Udvikling et Stykke fra Fracturlinien; de gaar jævnt over i de ovenfor omtalte collagene Bundter og er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem; i de primære Marvrum findes Marv, der er af samme Karakter som ovenfor omtalte Granulationsvæv.

Udfor selve Fracturlinien findes Endoplasmaomraaderne paa et begrænset Parti i Granulationsvævet at være store og rundagtige med fremtrædende Kærner; de lejrer sig her tættere, sine Steder parvis. Exoplasmaet, der her er sparsomt, indeholder Collagen, men ikke Chondrin (Chondroid). Egentlig færdigdannet traadfattig Brusk findes ikke.

Der er ingen Tegn til Forkalkning, hverken i de osteoide Bjælker eller i de sammenflydende collagene Bundter.

Fracturendernes Corticalis er i begyndende Necrose med Kærner, der er daarligt modtagelige for Farvning, og man finder langs de endnu levende Partier, der ligger lige op til det necrotiske Omraade, en Del Resorptionslakuner. Collagenet i Fracturenderne er normalt.

Dyr Nr. B 3, B 4. B-vitaminunderernærede. Forperiode 6 Uger. Dræbte 7 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en ret betydelig Callussvulst, der nu er meget fastere af Konsistens end ved Slutningen af forrige Stadium. Selv om der nu er godt Sammenhold mellem Fragmina, kan man dog paavise en meget betydelig Løshed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien findes den betydelige Fortykkelse lokaliseret til Periostets Cambiumlag, og man kan tillige paavise en Fortykkelse af Endostet samt Reaktioner i Marvens yderste Del; medens Forandringerne i Endostet og Marven udelukkende bestaar i Dannelsen af osteoide Bjælker, findes den periostale Fortykkelse imidlertid at bestaa af saavel osteoide Bjælker som Brusk.

De osteoide Bjælker udgør et tæt Netværk, hvori de primære Marvrum findes fyldte med rigt vascullariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv; Bjælkerne er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem. Endoplasmaomraaderne i selve Bjælkerne er forholdsvis store og tætliggende, hvorved Exoplasmaet tilsvarende bliver relativt sparsomt.

Brusken ligger lige udfor selve Fracturlinien; det drejer sig næsten overalt om en typisk traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin men ikke nævneværdigt Collagen; kun i Randen udimod Callusmassens Periferi findes endnu en Del Chondroid. Indimod Callusmassens Centrum er Brusken Sæde for stærke Degenerationsfænomener, Endoplasmaomraaderne er store, vacuoliserede og Kærnerne er smaa, skrumpne, pyknotiske, tillige indeholder Exoplasmaet en Del Kalk. En Del Steder kan man paavise begyndende Nedbrydning af Exoplasmaet, idet Blastemtappe og Kapillærslynger vokser ind i de derved aabnede Endoplasmagebeter og udfylder det Rum, disse har indtaget.

I de osteoide Bjælker kan man nu paavise en Del Forkalkninger, navnlig i de centrale Partier, men nogen stærk eller homogen Forkalkning findes ikke.

Fracturendernes Corticalis er necrotisk udimod Fracturlinien; andre Steder, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret, ligger en Del Resorptionslakuner langs denne. Collagenet i de necrotiske Partier er sine Steder noget svagere farvet og kontrasterer derfor her som lysere Omraader imod det iøvrigt kraftigt farvede Collagen.

Dyr Nr. B 5, B 6, B 7. B-vitaminunderernærede. Forperiode 6 Uger. Dræbte 10 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ret betydelig, tenformet Fortykkelse af bruskagtig Konsistens paa den læderede Knogle. Der er en ret betydelig abnorm Mobilitet paa Fracturstedet, men Fragmina holder dog godt sammen.

Ved Mikroskopien findes Fortykkelsen at sidde i Periostets Cambiumlag, og vi kan desuden iagttage en Fortykkelse i Endostet og tilsvarende Forandringer i Marven i det Stykke, der ligger ud imod Fracturstedet. Forandringerne i Periostet bestaar i Dannelsen af Brusk i store Mængder samt osteoide Bjælker, medens Forandringerne i Endost og Marv udelukkende bestaar i Dannelsen af osteoide Bjælker.

Disse osteoide Bjælker danner nu overalt et tæt Netværk, i hvis Marvrum Marven bestaar af rigt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv; Bjælkerne er overalt beklædt med et Osteoblastem, der er særdeles veludviklet.

Brusken, der ligger lige ud for Fracturlinien, bestaar af traadfattig Brusk, hvis Indhold af Chondrin er stort, medens Collagenindholdet derimod er særdeles ringe. Brusken er i vid Udstrækning degenereret, navnlig i den Del, der vender ind imod Callusmassens Centrum, og Endoplasmagebeterne er her store, indeholder Vacuoler og Kærnerne er smaa, pyknotiske, endelig indeholder Exoplasmaet en Del Kalk. Denne degenererede Brusk nedbrydes i stor Udstrækning ved Indvækst af Blastemtappe, der med Kapillærslynger trænger ind fra det udifferentierede Bindevæv i de primære Marvrum, nedbryder Exoplasmaet og udfylder de Lakuner i Brusken, som de degenererede Endoplasmagebeter indtog. I det Omraade, der grænser lige op til det Gebet, hvor disse Nedbrydningsprocesser foregaar, er de osteoide Bjælker til Dels ufærdige, idet deres centrale Partier indeholder Rester af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er nu de fleste Steder vel forkalkede; der findes, navnlig i ovenfor beskrevne Randzone, en Del Bjælker, hvor Forkalkningerne er noget mindre udtalte, og her kan man derfor flere Steder imellem Bjælkerne og Osteoblastemet paavise en Del uforkalket osteoidt Væv.

Fracturenderne er necrotiske i deres yderste ret store Stykke, hvor man kan paavise en Del tomme Udskæringer, medens vi andre Steder, hvor Knoglen endnu er vital, kan finde en Del Resorptionslakuner. Collagenet er enkelte Steder inhomogent, udviser kornet henfaldende Fibriller og daarligt farvelige Omraader.

Dyr Nr. B 8. B-vitaminunderernæret. Forperiode 6 Uger. Dræbt 14 Dage efter Operationen.

Fracturenderne findes ved Sectionen med en ret stor Fortykkelse, der af Konsistens

er som Brusk. Bevægeligheden er nu betydelig mindre, end den var ved Slutningen af forrige Stadium, men der er dog tydelig abnorm Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien kan man stadig erkende en periostal Fortykkelse, der bestaar af osteoide Bjælker og en Del Brusk, medens man i Marvhulen finder en Callus, der udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er nu næsten overalt byggede som normale Spongiosabjælker med smaa, spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer ved talrige Udløbere i Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. Bjælkerne udgør et tæt Netværk, og de primære Marvrum indeholder Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv, rigt vascullariseret. Bjælkerne er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem, og man kan spredt i Periferien af Callus paavise enkelte Resorptionslakuner.

Brusken, der lokaliserer sig til Partierne ud for Fracturlinien, er en traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin og iøvrigt er Sæde for stærke Degenerationsfænomener med store, vacuoliserede Endoplasmaomraader, hvis Kærner er skrumpne, pyknotiske; Exoplasmaet indeholder tillige en Del Kalk. Der er, navnlig langs den ind imod Callusmassens Centrum vendende Flade, livlige Nedbrydningsprocesser, idet Blastemtappe og Kapillærer talrige Steder trænger ind igennem Exoplasmaet og fortrænger den degenererede Endoplasma. Denne Destruktionsproces er meget forskelligt fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand, saaledes at man ikke kan erkende nogen bestemt Linie, langs hvilken den foregaar. Det er heller ikke muligt at paavise nogen bestemt Anordning af Endoplasmagebeterne i den degenererede Brusk. I Omegnen af Nedbrydningszonen er en Del osteoide Bjælker ufærdige, idet deres centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er næsten overalt vel forkalkede; en Del Steder kan man dog mellem Osteoblastemet og Bjælkerne paavise en Del uforkalket osteoidt Væv; dette er navnlig Tilfældet i den ovenfor omtalte Zone af ufærdige Bjælker.

Fracturendernes Knoglevæv er i stor Udstrækning necrotisk; der findes langs Fracturenderne udad konkave Udskæringer, der strækker sig ind i Corticalis i meget forskellig Dybde; nogle Steder er Udskæringerne smaa, men tomme, som Udtryk for tidligere lakunær Resorption, medens de andre Steder, hvor Knoglevævets Vitalitet er bevaret, indeholder demaskerede Protoplasmapartier (»Osteoclaster«). Enkelte saadanne demaskerede Protoplasmaomraader ses omgivne af Knoglevæv paa alle Sider, (»intracorticale Osteoclaster«). Nogle af Udskæringerne er dybere og indeholder overvejende udifferentieret Bindevæv, der dog enkelte Steder har uddifferentieret Osteoblastem langs Lakunens Væg. Collagenet i Fracturenderne viser flere Steder inhomogen Struktur og kornet Henfald af Fibrillerne.

Dyr Nr. B 9. B-vitaminunderernæret. Forperiode 6 Uger. Dræbt 18 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en Callusfortykkelse, der nu er noget mindre, end den var ved Slutningen af forrige Stadium, ligesom den nu er fastere af Konsistens; Mobiliteten paa Fracturstedet er ligeledes aftaget en Del, men man kan dog tydeligt paavise abnorm Bevægelighed.

Ved Mikroskopien ses, at den periostale Fortykkelse bestaar af osteoide Bjælker og en moderat Mængde Brusk, medens den Callus, man kan paavise i Marvhulen, udelukkende bestaar af osteoide Bjælker, som lukker denne af i en smal Zone ud imod Fracturstedet.

De osteoide Bjælker indeholder ret smaa og spredte Endoplasmagebeter i et hertil svarende relativt rigeligt Exoplasma; Endoplasmaomraaderne anastomoserer ligesom normalt ved Udløbere gennem Primitivkanaler i Exoplasmaet. Bjælkerne danner et tæt Netværk, i hvis Masker man finder Marv, der bestaar af rigt vascullariseret udifferentieret

Bindevæv. Osteoblastemet er næsten overalt veludviklet, og der kan nu i Callusmassens Periferi paavises en Del Resorptionslakuner.

Brusken er en traadfattig Brusk, der er Sæde for stærk Degeneration. Endoplasmagebeterne er store og tætliggende, med talrige Vacuoler og smaa, skrumpne Kærner, og Exoplasmaet indeholder en Del Kalkaflejringer. Nogen bestemt Anordning i Endoplasmagebeterne lader sig ikke paavise. Overalt langs Randen er denne Brusk Genstand for livlig Nedbrydning ved Fremtrængen af Blastemtappe og Kapillærslynger, en Fremtrængen, der ikke foregaaar efter en bestemt Linie, men derimod særdeles uregelmæssigt. En Del osteoide Bjælker langs Bruskens Rand er ufærdige, idet deres centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er nu overalt vel udtalte. Man finder dog endnu en Del Bræmmer af osteoidt Væv imellem Bjælkerne selv og Osteoblastemet.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk; der er flere Steder dybe Udskæringer, der strækker sig i meget forskellig Dybde igennem Corticalis, hvorved dennes Tykkelse sine Steder reduceres stærkt. Langs de endnu vitale Partier af Knoglen ses en Del Resorptionslakuner. Flere Steder ses Tegn paa Opløsning i Collagenet, idet en Del Partier er inhomogene med daarligere Modtagelighed for Farve; sine Steder ses tillige kornet Henfald af Fibrillerne. Ogsaa Kalkindholdet i Fracturenderne er flere Steder ringere en normalt.

Dyr Nr. B 10. B-vitaminunderernæret. Forperiode 6 Uger. Dræbt 22 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en meget moderat Callusfortykkelse af fast Konsistens paa den læderede Knogle. Fortykkelsen er baade mindre og fastere end ved Slutningen af forrige Stadium. Mobiliteten paa Fracturstedet er ligeledes aftaget en Del, men der er dog en umiskendelig fjedrende Bevægelighed.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse ses en periostal Fortykkelse, der bestaar af osteoide Bjælker og en moderat Mængde Brusk; der paavises tillige i Marvhulen en Callus, der lukker denne paa det yderste Stykke imod Fracturlinien, og som udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

Bjælkerne i Callus indeholder ret sparsomme Endoplasmaomraader, der anastomoserer gennem Primitivkanaler i et dertil svarende relativt rigeligt Exoplasma. Bjælkerne udgør et tæt Netværk, i hvis primære Marvrum findes stærkt vasculariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv. Osteoblastemet er mange Steder veludviklet, andre Steder mindre udviklet. Spredt i Callusmassen kan man paavise en Del Resorptionslakuner.

Brusken forekommer i Callus i moderat Mængde; den ligger udimod Callusmassens Periferi udfor selve Fracturlinien; det drejer sig om en traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin; den er stærkt degenereret med store, tætliggende, vacuoliserede Endoplasmagebeter, hvis Kærner er smaa, pyknotiske, og en Del Kalkaflejringer i Exoplasmaet. Der foregaar overalt en livlig Nedbrydning af denne Brusk ved Fremtrængen af Blastemtappe og Kapillærslynger, en Destruktion, der foregaar med meget forskellig Hast de forskellige Steder langs Brusken. Man kan ikke paavise nogen bestemt Anordning i de degenererede Endoplasmaomraader i Brusken. Langs Randen af Bruskpartiet findes en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Callusbjælkerne er nu overalt godt forkalkede. Tynde Rande af uforkalket osteoidt Væv kan dog paavises imellem selve Spongiosabjælkerne og det Osteoblastem, der beklæder disse.

Fracturendernes Knoglevæv er necrotisk. I Corticalis findes Udskæringer, der trænger dybt ned igennem denne og sine Steder endog indtager hele dens Tykkelse; disse

Defekter er for en stor Del fyldte med nyt ungt Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige. En Del Steder i Fracturenderne er Collagenet i Opløsning, Fibrillerne i kornet Henfald og Farvemodtageligheden inhomogen; ogsaa Kalkindholdet ses disse Steder at være ringere end normalt.

Dyr Nr. B 11. B-vitaminunderernæret. Forperiode 6 Uger. Dræbt 26 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes en ganske lille, fast Callusfortykkelse, der nu atter er aftaget betydeligt i Størrelse. Mobiliteten paa Fracturstedet er ligeledes aftaget en Del, men man kan dog stadig erkende en fjedrende Bevægelighed.

Ved Mikroskopien ses, at den moderate periostale Fortykkelse bestaar af osteoide Bjælker, der ned langs Fracturenderne udgør en saa massiv Masse, at man her maa tale om en veritabel Compactaskal udenpaa Resterne af Knoglens oprindelige Corticalis. I Marvhulen kan man ligeledes iagttage en Callus, der dog her er bygget af spongiøse Knoglebjælker, der lukker Marvhulen paa et Stykke.

Bjælkerne i Callus er næsten overalt byggede som normale Spongiosabjælker. Endoplasmagebeterne er smaa og sparsomme, Exoplasmaet rigeligt; det er gennemtrængt af Primitivkanaler, hvori Endoplasmaanastomoserne forløber. Lige udfor selve Fracturlinien findes et Omraade, hvor Bjælkerne i deres centrale Partier indeholder Bruskexoplasma; man kan derved se, at disse Bjælker er opstaaet ved enchondral Forbening. Derimod findes ingen Brusk i Callus. I de smaa primære Marvrum findes Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv med rig Vascularisation. De osteoide Bjælker er en Del Steder beklædte med et veludviklet Osteoblastem; andre Steder er de dog nøgne, hvilket navnlig er Tilfældet i Callusmassens Periferi, hvor vi desuden finder en Del Resorptionslakuner.

De nydannede osteoide Bjælker udfor Fracturlinien er sine Steder beklædte med en Bræmme af uforkalket osteoidt Væv. Iøvrigt er Bjælkerne Sæde for stærke og homogene Forkalkninger.

Knoglevævet i Fracturendernes Corticalis er necrotisk; der findes her talrige Udskæringer, der trænger dybt ned i den oprindelige Corticalis, idet det sine Steder endog indtager hele dennes Tykkelse. Udskæringerne er fyldte med nyt, ungt Knoglevæv, der støder umiddelbart op til det necrotiske. Mindre Udskæringer findes ogsaa. Collagenet i de resterende Dele af Corticalis er sine Steder inhomogent i Modtageligheden for Farve, og Fibrillerne er for en stor Del i kornet Henfald. Kalken er ligeledes flere Steder ved at forsvinde fra de necrotiske Fracturender.

Dyr Nr. B 12. B-vitaminunderernæret. Forperiode 6 Uger. Dræbt 30 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ganske lille tenformet Fortykkelse paa den læderede Knogle. Fortykkelsen er benhaard, og nogen sikker abnorm Mobilitet lader sig ikke længere paavise.

Ved Mikroskopien ser man, at den ubetydelige Fortykkelse bestaar af et meget tæt Maskeværk af Spongiosabjælker, der tillige som en Compacta fortsætter sig udenpaa Resterne af Fracturendernes oprindelige Corticalis og her taber sig jævnt, jo mere man fjerner sig fra Fracturlinien. Dette Knoglevæv strækker sig ligeledes ind imellem Fracturenderne og udfylder tillige det yderste Stykke af Marvhulen; her er det nydannede Knoglevæv dog noget mere spongiøst. De nydannede Knoglebjælker er byggede som normalt Knoglevæv med smaa Endoplasmaomraader, der ligger spredt i et rigeligt Exoplasma og anastomoserer gennem Primitivkanaler i dette. Bjælkerne er alle færdigdannede, saaledes at man hverken kan paavise ufærdige Bjælker, hvis centrale Partier

bestaar af Bruskexoplasma, eller uomdannet Brusk. Marven i Callusgebetets meget smaa Marvrum bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vascullariseret. Flere Steder er Bjælkerne beklædte med ret veludviklet Osteoblastem; andre Steder mangler et saadant derimod fuldstændigt. Man finder, navnlig i Callusmassens Periferi, spredte Resorptionslakuner.

Bjælkerne er som Helhed godt og homogent forkalkede; man kan dog sine Steder finde tynde Bræmmer af osteoidt Væv imellem den egentlige Bjælke og Osteoblastemet.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk i stor Udstrækning; der findes her dybe Udskæringer, der sine Steder endog strækker sig igennem hele Corticalis' Tykkelse; disse Defekter er, helt eller delvis, fyldte med ungt nydannet Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige. Collagenet viser en Del Steder inhomogen Struktur, og man kan tillige saadanne Steder finde en Del collagene Fibriller, der er i kornet Henfald. Kalkindholdet i Fracturenderne er ligeledes pletvis langt ringere end normalt.

Dyr Nr. B 13, B 14. B-vitaminunderernærede. Forperiode 6 Uger. Dræbte 35 Dage efter Operationen.

Ved Sectionen findes ingen makroskopisk paaviselig Fortykkelse af den læderede Knogle. Det er heller ikke muligt at paavise abnorm Mobilitet.

Først ved den mikroskopiske Undersøgelse kan man erkende, at Knoglen tidligere har været Sæde for en Fractur, idet der forefindes en Callus, der er bygget af compact Knoglevæv. Dette Knoglevæv ligger dels udenpaa Knoglens oprindelige, nu stærkt defekte, Corticalis, dels ind imellem Fragmina og i det yderste Stykke af Marvhulen, som det lukker i et smalt Bælte. De Haverske Kanaler og Lamelsystemer forløber ganske uregelmæssigt i dette nydannede Knoglevæv, hvis Struktur iøvrigt er ganske normal, idet Endoplasmagebeterne er smaa, sparsomme og anastomoserer ved Udløbere i Primitivkanaler i det relativt rigelige Exoplasma. Ufærdige Knoglebjælker eller uomdannet Brusk findes ikke i Callus. Marven i Callusgebetets meget smaa Marvrum bestaar næsten overalt af rigt vascullariseret, udifferentieret Bindevæv; kun de Steder, hvor den i Marven liggende Callusmasse støder op til Knoglens oprindelige Marvrum, findes hæmatopoetisk Marv. Man kan en Del Steder finde et veludtalt Osteoblastem; andre Steder kan et saadant derimod ikke paavises. I Periferien af Callus ses en Del Resorptionslakuner.

Bjælkerne i Callus er overalt godt og homogent forkalkede, saaledes at man ikke mere kan paavise uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes oprindelige Corticalis er stærkt reduceret i Tykkelse af Defekter, der nogle Steder indtager hele den oprindelige Tykkelse. Defekterne er fyldte med nydannet ungt Knoglevæv, der støder umiddelbart op til det oprindelige. I det gamle Knoglevæv er Collagenet mange Steder inhomogent og Fibrillerne i kornet Henfald, ligesom Kalkindholdet i disse necrotiske Knoglepartier pletvis er ringere end normalt.

Dyr Nr. B 15. B-vitaminunderernæret. Forperiode 6 Uger. Dræbt 40 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen ingen makroskopisk Fortykkelse af den læderede Knogle, ligesaalidt som det lykkes at erkende nogen abnorm Mobilitet.

Ved Mikroskopien kan man imidlertid paavise et nydannet Knoglevæv, der ligger dels udenpaa den nu meget defekte oprindelige Corticalis, dels i Marvhulen, hvis Kontinuitet det afbryder paa et Stykke; det Knoglevæv, der findes i Marvhulen, er dog af en noget mere spongiøs Karakter end det, der ligger udenpaa den oprindelige Knogle. Knoglevævet er iøvrigt overalt bygget som normalt Knoglevæv, dog er dets Struktur med Hensyn til de Haverske Kanaler og Lamelsystemer noget uregelmæssig; det indeholder

rigeligt Exoplasma, i hvilket man finder de smaa og spredte Endoplasmagebeter, der anastomoserer gennem talrige Udløbere, der forløber i Primitivkanaler i Exoplasmaet. I de meget smaa Marvrum ses udifferentieret Bindevæv, der er rigt vasculariseret. Enkelte Steder i Callus findes Osteoblastemet veludviklet, medens det derimod ganske mangler andre Steder. Der findes spredt i Callus, navnlig langs dennes Periferi, en Del Resorptionslakuner.

Det nydannede Væv er godt og homogent forkalket; det lykkes saaledes ikke længere at paavise uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes oprindelige Corticalis danner nu et ganske tyndt Lag, sine Steder mangler det endog ganske; de Rester, der endnu findes af det oprindelige Knoglevæv, er necrotiske. Alle Defekterne er udfyldte af et nyt, ungt Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige.

Dyr Nr. B 16, B 17. B-vitaminunderernærede. Forperiode 6 Uger. Dræbte 50 Dage efter Operationen.

Man kan nu ikke ved Sectionen erkende noget Fracturtegn paa den læderede Knogle; der findes saaledes hverken makroskopisk paaviselige Fortykkelser eller abnorm Mobilitet.

Derimod kan man ved Mikroskopien erkende et nydannet compact Knoglevæv, der dels ligger som en Skal udenpaa Knoglens oprindelige, nu stærkt reducerede, Corticalis, dels ind imellem Fracturenderne, og endelig i Marvhulen, hvis Lumen det forsnævrer i en saadan Grad, at den paa dette Sted kun resterer som en ganske smal Kanal; Marvhulens Kontinuitet er dog retableret. Den omtalte compacte Knoglesubstans, i hvilken de Haverske Kanaler og Lamelsystemer forløber ganske uregelmæssigt, er iøvrigt bygget som normalt Knoglevæv, idet Exoplasmaet er rigeligt med tilsvarende smaa, spredte Endoplasmagebeter, der anastomoserer gennem Udløbere, der forløber i Primitivkanaler. I de meget smaa Marvrum i denne uregelmæssige Compacta kan man paavise nogle Kapillærer og lidt udifferentieret Bindevæv. Egentligt Osteoblastem kan man ikke paavise, derimod kan man finde enkelte Resorptionslakuner langs Callusmassens Rand.

Det nydannede Knoglevæv er overalt godt og homogent forkalket; uforkalket osteoidt Væv findes ingen Steder.

Af Knoglevævet i den oprindelige Corticalis findes nu kun sparsomme necrotiske Rester, der støder lige op til det ovenfor beskrevne nydannede compacte Knoglevæv.

DISKUSSION

Som det vil fremgaa af den foregaaende Skildring af de forskellige Stadier af Fracturhelingen hos den B-vitaminunderernærede Rotte, drejer det sig her baade for Sectionsfundenes og for de mikroskopiske Billeders Vedkommende om fuldstændig de samme Processer, der forløber paa samme Maade, i samme indbyrdes Forhold og indenfor samme Tidsrum, som hos den normalt ernærede Rotte.

Hvad angaar Sectionsfundene finder vi ogsaa hos den B-vitaminunderernærede Rotte en Callussvulst, der tiltager jævnt i Størrelse, indtil den 10—14 Dage efter Fracturens Fremkomst opnaar sin største Udstrækning; paa dette Tidspunkt er dens Konsistens som Bruskens; derefter aftager dens Størrelse jævnt, samtidig med at den bliver ben-

haard; efter 35 Dages Forløb kan man ikke længere paavise nogen Fortykkelse paa den læderede Knogle; efter dette Tidspunkt kan man heller ikke paavise abnorm Mobilitet paa Fracturstedet.

Ogsaa de mikroskopiske Fund svarer nøje til dem, vi saa hos den normale Rotte. Vi finder de første Dage efter Læsionen et Hæmatom, der efter 4 Dages Forløb er resorberet. I Størrelsen af dette Hæmatom kan man ikke paavise nogen Forskel fra det Hæmatom, man iagttog hos den normale Rotte; man kan saaledes ikke bekræfte den af *Roegholt* omtalte Forskel; denne Forsker iagttog nemlig hos Duer paa B-vitaminfattig Ernæring et Hæmatom af ringere Udstrækning end normalt, og han mente heri at have paavist Grunden til den Forskel, han iagttog i Fracturhelingen hos de normale og de B-vitaminfattigt ernærede Dyr (jvfr. p. 27.)

Samtidig med Hæmatomets Resorption fremkommer Reaktioner de 3 Steder, hvorfra Fracturhelingen normalt udgaar, Periost, Endost og Marv. Disse Reaktioner indledes med en Hyperæmi, derefter følger Exsudation og cellulær Emigration, hvorved dannes et paa collagene Fibriller særdeles rigt Granulationsvæv. I dette Granulationsvæv kan man derefter følge de 2 Processer, der sammen fortsætter den normale Fracturheling, nemlig for det første en direkte Ossification, der foregaar ved, at Endoplasmaomraader fra Bindevævet uddifferentierer sig til Osteoblastem, i hvis Exoplasma de collagene Fibriller aflejres som Bundter, hvis yderste Ender taber sig som en Kost i Bindevævet. Udenpaa disse Bundter uddifferentieres nyt Osteoblastem, der danner osteoidt Væv, dette optager senere Kalk i Exoplasmaet; for det andet en Omdannelse af det udfor Fracturlinien liggende Bindevæv til Chondroid og derefter til Brusk, der endelig forbener enchondralt og udelukkende enchondralt (Fig. 58). Saavel den direkte som den enchondrale Ossification i Callus foregaar hos den med B-vitaminfattig Kost ernærede Rotte indenfor samme Tidsrum som hos den normalt ernærede Rotte, og ikke, som angivet af *Sacchetto* og *Parino,* langsommere; disse Forskere observerede — som omtalt — paa B-vitaminfri Kost ganske de samme Processer i Fracturhelingen som normalt, blot forløb de langsommere.

Sammen med den direkte og den enchondrale Ossification i Callus følger paa normal Maade en Ombygning, »Transformation« ved lakunær Resorption og Apposition, samt en Erstatning af de delvis necrotiske Knogleender med nyt ungt Knoglevæv; dette sidste foregaar

Fig. 58.

Enchondral Ossification i Callus hos B-vitaminunderernæret Rotte 7 Dage efter Operationen.

D. B. Traadfattig, degenereret Brusk.
Bl. Blastemtap.
O. Osteoblastem.
N. Kn. Nydannede Knoglebjælker.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

ligesom hos de normale Dyr dels ved indirekte Substitution, dels ved direkte Substitution paa den tidligere beskrevne Maade.

Væksten hos de til Forsøgene anvendte Rotter er — som tidligere (p. 207) beskrevet — standset. Hverken in vivo eller ved Sectionerne frembyder Dyrene i Fracturperioden sygelige Symptomer paa Infektioner af nogen Art, ligesom de ikke gaar til Grunde af B-Vitaminmangelen som saadan eller af Infektioner, som Tilfældet f. Ex. er paa A-vitaminfri Kost. Det drejer sig altsaa om en ejendommelig, stationær biologisk Tilstand, i hvilken Dyrene ikke vokser. Denne biologiske Tilstand, der først blev nærmere beskrevet af *Osborne & Mendel* [220-221], er senere herhjemme gjort til Genstand for omfattende systematiske Undersøgelser af *Clemmesen,* hvem det saaledes lykkedes at holde Rotter standsede i Vækst i Tidsrum af over $1^1/_2$ Aar — et uhyre langt Tidsrum i Forhold til Rottens korte Levetid, højst 3 Aar —. *Clemmesen* paaviste desuden, at disse Dyr, naar de atter kommer under passende Betingelser, det vil sige paany faar sufficient Tilførsel af B-Vitamin, har deres Vækstevne ubeskaaret, idet de saa kan give sig til at vokse og da vokser videre paa normal Maade.

Som et histologisk Substrat for denne Vækstthvile har jeg ved mikroskopisk Undersøgelse af mine Forsøgsrotters Epiphyser fundet en meget betydelig Reduktion af Højden af den prolifererende Bruskzone, hvor jeg — ved Tælling af de indenfor samme Kapsel liggende Endoplasmaomraader — har fundet disses Antal til gennemsnitlig 3 mod 10—14 hos tilsvarende normale Dyr; sine Steder mangler den prolifererende Bruskzone endog ganske (Fig. 59—60). Der findes ogsaa et yderst ringe Antal, sine Steder slet ingen, nydannede Knogletrabekler i Epiphyserne hos disse Dyr, saaledes at Knoglens Marvrum her kan ligge lige op til Brusken; dette Billede, som ved B-Vitaminmangel tidligere er beskrevet af *Shipley, Mac Collum og Simmonds* [273], svarer — som jeg senere (p. 239) skal omtale det — ganske til den ved A-Vitaminmangel tilstedeværende Osteoporose, der ligeledes er beskrevet af *Mac Collum og hans Medarbejdere* [275] samt herhjemme af *Freudenthal.*

Der er altsaa tilsyneladende en biologisk Modsigelse imellem denne fuldkomne Vækststandsning — specielt Standsning af Knoglernes Længdevækst — og den ganske uhindrede Evne til Regeneration, som findes bevaret hos disse Knogler. Der ses her absolut ingen Relation imellem Vækst, specielt Knoglevækst, og Knogleregeneration; vi har

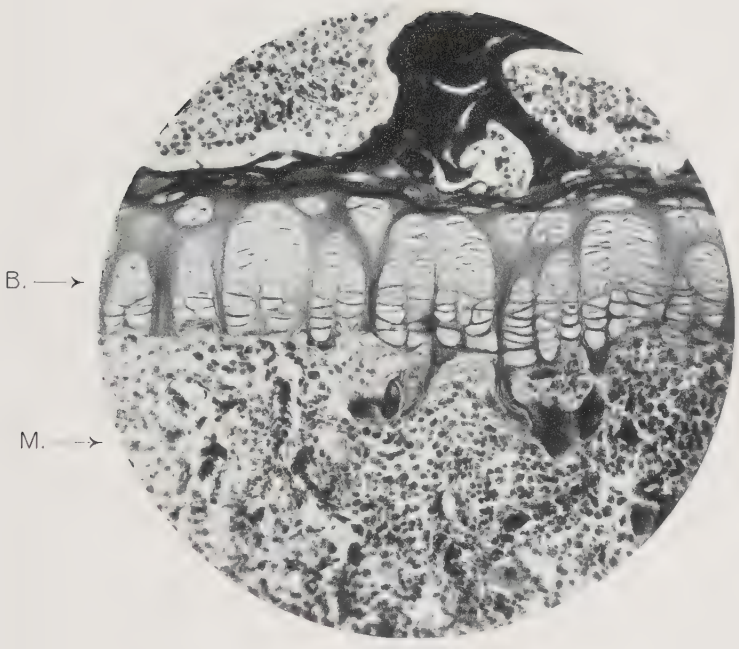


Fig. 59.

Epiphyse hos Rotte, der i 68 Dage har været standset i Vækst ved manglende Tilførsel af B-Vitamin.

Ingen nydannede Knogletrabekler.

B. Brusken i Epiphysen ses med korte »Søjler«.
M. Knoglens Marvhule.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

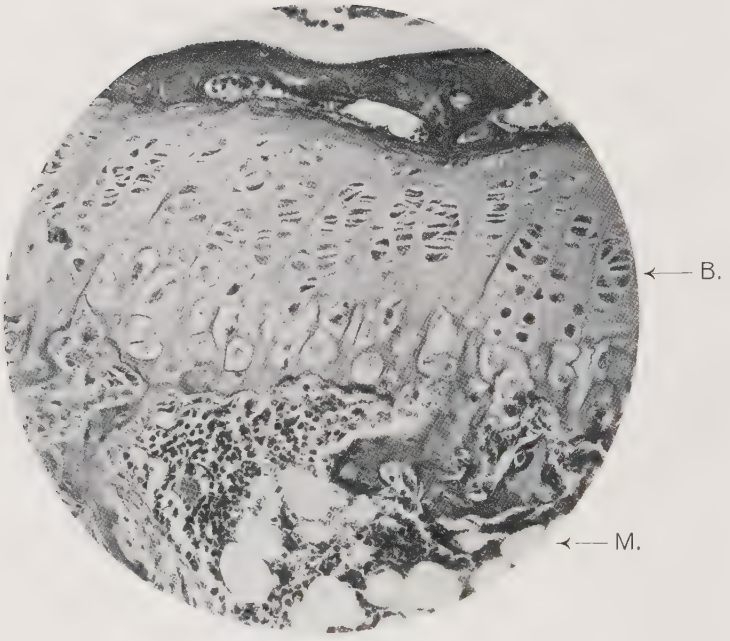


Fig. 60.

Epiphyse hos Rotte, der i 60 Dage har været standset i Vækst ved manglende Tilførsel af B-Vitamin.

Ingen nydannede Knogletrabekler.

B. Brusken i Epiphysen ses med korte »Søjler«.
M. Marvhule.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

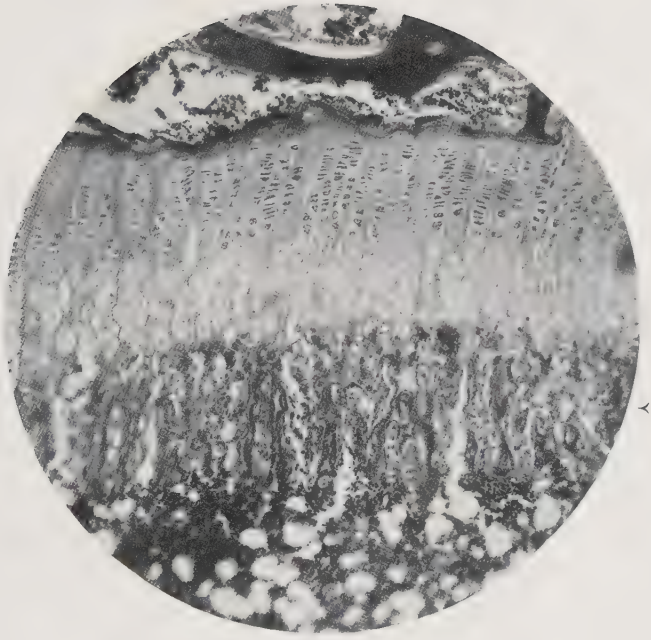


Fig. 61.

Epiphyse hos Rotte, der, efter 6 Ugers standset Vækst, paa Grund af B-Vitaminmangel, har faaet sufficiente Tillæg af B-Vitamin i 4 Dage.

Tr. Nydannede Knogletrabekler, der alle har samme Højde.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 90 × Forst.

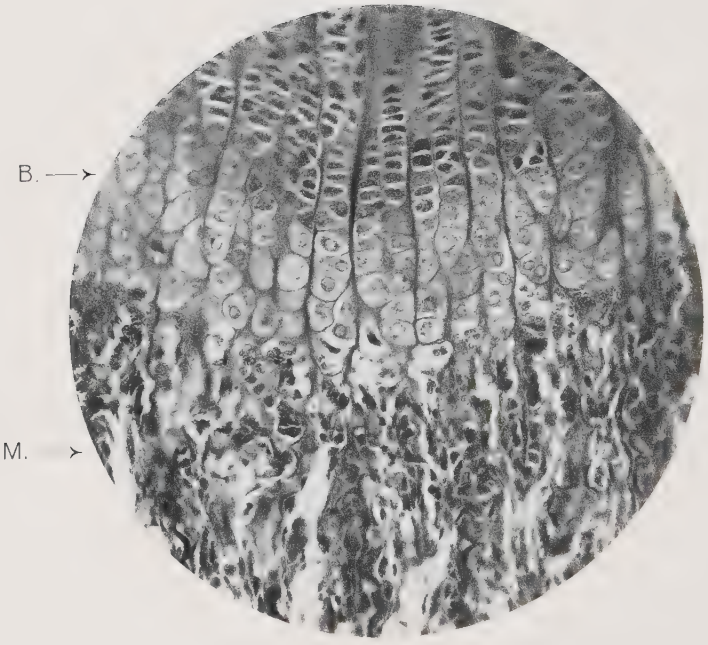


Fig. 62.

Epiphyse hos Rotte, der i 6 Uger har været standset i Vækst ved manglende Tilførsel af B-Vitamin, hvorefter Væksten har været genoptaget i 50 Dage ved sufficient B-Vitamintilførsel.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

derfor tillige hos disse Dyr kunnet iagttage Knogleregenerationen hos unge Dyr, der ikke vokser. Navnlig virker det i Betragtning af den Hvile, for hvilken vi har paavist histologisk Substrat ved Osteoporosen i Epiphysen, overraskende, at den enchondrale Forbening af Brusken i Callus forløber ganske normalt. Jeg maa derfor tage Afstand fra *Otsuki's* Paastand; denne Forsker kom ved Forsøg over Phosphorets Indflydelse paa Fracturhelingen og paa Knoglevæksten til det Resultat, at disse to Processer er ganske identiske.

Da det saaledes er paavist, at Fracturhelingen ikke lader sig paavirke af en kombineret B_1- B_2-Vitaminmangel, har det næppe Interesse at undersøge Virkningen af disse Faktorer hver for sig.

For yderligere at sikre sig imod en eventuel Virkning af en tidligere Standsning af Knoglernes Længdevækst, har jeg opsat en Forsøgsrække bestaaende af 16 Rotter (Nr. B 18—B 33), der blev sat paa samme Forperiode og opereret paa samme Tidspunkt som de B-vitaminunderernærede. Efter Operationen fik disse Dyr sufficiente Tilskud af B-Vitamin i Form af Tørgær (2 gr × 3 ugentlig), hvorefter deres Vækst fortsattes paa normal Maade. Saaledes opnaar man desuden et Materiale af Rotter, hvis Alder meget nøje svarer til Alderen hos de B-vitaminunderernærede. Ogsaa hos disse Dyr svarer Forløbet af Fracturhelingen, saavel hvad Sectionsfundene, som det mikroskopiske Billede angaar nøje til Forløbet hos de tidligere beskrevne normalt ernærede Rotter, hvilket ogsaa var at vente. Hos disse Dyr kan man tillige som histologisk Udtryk for den genoptagne Vækst paavise en Forøgelse af Antallet af Endoplasmaomraader indenfor samme Kapsel i den prolifererende Bruskzone og en livlig Nydannelse af Knogletrabekler (Fig. 61—62).

Man kan altsaa ved ret simple diætetiske Foranstaltninger manøvrere med og adskille Knoglevækst fra Knogleregeneration.

RÉSUMÉ

Ved Fracturhelingen hos den B_1-B_2-vitaminunderernærede Rotte findes i Sammenligning med det normale Dyr følgende:

1) Helingsprocessen forløber paa fuldstændig samme Maade og indenfor samme Tidsrum som hos den normale Rotte.
2) Vi har altsaa her en fuldt bevaret Evne til Knogleregeneration og i Modsætning hertil samtidig en reel Standsning af Knoglernes Længdevækst.

FRACTURHELINGEN HOS DEN A-VITAMINFRIT ERNÆREDE ROTTE

TIL Undersøgelser over den isolerede A-Vitaminmangels Indflydelse paa Fracturhelingen ernæres Rotterne med Instituttets tidligere omtalte Fødeblanding 11 (p. 191). Disse Rotter opereres med Fracturtangen paa venstre Fibula, saa snart de første kliniske Tegn paa A-Avitaminosen indfinder sig, hvilket de gør efter 10—12 Dages Forløb. De Symptomer, man har at rette sig efter, er Øjensymptomerne, Xerophtalmien, der hos Rotter er nøje beskrevet herhjemme af *Gudjónsson* [88]. Foruden Xerophtalmien findes Vægttab, Hæmorrhagier fra Genitalia og Tarmaabning samt endelig en vis Sløvhed hos Dyrene.

Disse ialt 21 Dyr er det lykkedes mig at følge 40 Dage efter Læsionen, paa hvilket Tidspunkt de sidste spontant gik til Grunde. For at følge Dyrene noget længere (50 Dage) forsøgte jeg at opstille en Gruppe (11 Dyr), som jeg til Fødeblanding 11 gav insufficiente Tillæg af A-Vitamin i Form af Carotin $^1/_2$ Enhed daglig; heller ikke disse Dyr lykkedes det mig imidlertid at faa til at leve ud over den 44de Dag efter Læsionen, hvilket ganske simpelt skyldes det, at det ikke er A-Vitaminmangelen som saadan, men derimod Dyrenes store Modtagelighed for interkurrente Infektioner, der til sidst fører til Exitus. Ved Sectionerne er det da ogsaa disse interkurrente Infektioner, man foruden Øjensymptomerne lægger Mærke til. Den hyppigste Manifestation af disse Infektioner er Tungerodsabscesserne, der efter *Gudjónsson* [89] endog findes i op imod 100 % af Tilfældene, hvilket ogsaa ses hos mine Dyr; endvidere Otitis interna, Cystitis hæmorrhagica, Ureteritis og Pyelonephritis med Abscesser i Nyrerne og tillige Calculi i disse, Epididymitis, Spermatocystitis; endelig findes af og til Pneumonier, Papillomer i Ventriklen eller Blødninger i dennes Væg.

Oversigt over Forsøgsdyrene.
(De med (+) mærkede Dyr er døde spontant af deres Infektioner.)

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Ope-rationen
A 1	12 Dage	44 gr	58 gr	58 gr	4
A 2	—	48 —	76 —	80 —	7
A 3	—	44 —	58 —	54 —	9(+)
A 4	—	56 —	76 —	85 —	10
A 5	—	72 —	102 —	105 —	10
A 6	—	44 —	58 —	54 —	12(+)
A 7	—	72 —	102 —	102 —	14
A 8	—	38 —	54 —	50 —	15(+)
A 9	—	38 —	82 —	66 —	18
A 10	—	44 —	64 —	66 —	18
A 11	—	36 —	46 —	36 —	18(+)
A 12	—	40 —	68 —	56 —	18(+)
A 13	—	52 —	76 —	66 —	20(+)
A 14	—	60 —	80 —	84 —	20(+)
A 15	—	40 —	54 —	48 —	21(+)
A 16	—	48 —	74 —	66 —	22(+)
A 17	—	46 —	65 —	66 —	22
A 18	—	55 —	76 —	82 —	26
A 19	—	56 —	112 —	76 —	30(+)
A 20	—	65 —	95 —	63 —	36(+)
A 21	—	76 —	98 —	92 —	40(+)
II. Dyr, der tillige har faaet Carotintillæg.					
A 49	—	56 —	66 —	84 —	10
A 50	—	62 —	72 —	80 —	10
A 51	—	64 —	88 —	112 —	18
A 52	—	66 —	90 —	98 —	18
A 53	—	76 —	108 —	112 —	29(+)
A 54	—	70 —	96 —	68 —	29
A 55	—	62 —	92 —	88 —	29(+)
A 56	—	66 —	90 —	65 —	30(+)
A 57	—	72 —	95 —	78 —	30(+)
A 58	—	64 —	85 —	62 —	38(+)
A 59	—	62 —	88 —	96 —	44(+)

KASUISTIK

Dyr Nr. A 1. A-vitaminfrit. Forperiode 12 Dage. Dræbt 4 Dage efter Operationen.

Man kan ved Sectionen paavise et moderat Hæmatom; der findes tillige en blød Fortykkelse af Fracturenderne, der lige holder sammen, dog med meget betydelig Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien paavises ligeledes strukturløse Rester af Hæmatomet samt en Del Fibrin; den nævnte Fortykkelse er lokaliseret til Periostets Cambiumlag, medens Adventitia ligger passivt udenom som en Skal. Fortykkelsen er størst i umiddelbar Nærhed af Fracturlinien for derefter at tabe sig jævnt bort fra denne. I Endostet og det yderste Stykke af Marven findes ligeledes nogle Reaktioner, der her ses skarpt afgrænsede fra det øvrige Marvvæv.

Den periostale Fortykkelse saavel som Forandringerne i Marv og Endost bestaar i Dannelsen af et Granulationsvæv samt af osteoide Bjælker.

Granulationsvævet, der er stærkt vasculariseret, udmærker sig iøvrigt ved sin overordentlige Rigdom paa collagene Fibriller, som ligger dels spredte i Vævet, dels i større og mindre Bundter, der omslutter en Del Endoplasmaomraader fra det omgivende Granulationsvæv, medens andre ligger i Rækker udenpaa som Osteoblastem.

De osteoide Bjælker, der navnlig ligger ned langs Fracturenderne, gaar jævnt over i de ovenfor nævnte collagene Bundter; de er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem, og i de relativt meget store primære Marvrum findes Marv, der er af samme Slags som ovenfor omtalte Granulationsvæv. Man kan ingen Steder i Callus paavise Brusk eller Chondroid.

Hverken i de osteoide Bjælker eller i de collagene Bundter kan man paa dette Tidspunkt finde Forkalkninger.

Knoglevævet i Fracturendernes Corticalis er i begyndende Necrose; dets Endoplasmaomraader er daarligt modtagelige for Farvning. I de tilgrænsende Partier, hvor Knoglens Vitalitet endnu er bevaret, findes en Del Resorptionslakuner; Collagenet i Fracturenderne er normalt.

Dyr Nr. A 2. A-vitaminfrit. Forperiode 12 Dage. Dræbt 7 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen ingen Rester af Hæmatomet; man kan derimod iagttage en ret betydelig, lidt fastere Fortykkelse, der holder Fracturenderne sammen, selvom der stadig er meget betydelig Løshed paa Fracturstedet.

Heller ikke ved Mikroskopien paavises Rester af Hæmatomet; derimod findes en betydelig Fortykkelse, der har sit Sæde i Periostets Cambiumlag, en moderat Fortykkelse af Endostet samt Reaktioner i det yderste Stykke af Marven. Forandringerne i saavel Periost som i Endost og Marv bestaar i Dannelsen af et Maskeværk af osteoide Bjælker.

Endoplasmagebeterne i disse osteoide Bjælker er ret store, rundagtige og ligger relativt tæt, hvorved Bjælkernes Struktur bliver noget blæret. I Maskerne findes Marv, der bestaar af rigt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv, og Bjælkerne selv er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem.

Det lykkes ikke at paavise Brusk eller Chondroid i Callus.

Man kan nu i de osteoide Bjælker, navnlig i de centrale Partier, iagttage en Del Forkalkninger, der er stærkest udviklede i de Partier af Callus, der ligger fjernt fra Fracturlinien, medens Bjælkerne i Fracturliniens umiddelbare Nærhed derimod i større Udstrækning bestaar af uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes Corticalis er necrotisk. Der findes talrige Resorptionslakuner i de endnu vitale Partier, der grænser op til det necrotiske Omraade. Collagenet i de necrotiske Partier viser sig enkelte Steder med lysere Partier og inhomogen Modtagelighed for Farvning.

Dyr Nr. A 3, A 4, A 5. A-vitaminfri. *Carontindyr Nr. A 49, A 50.* Forperiode 12 Dage. A 3 død 9 Dage, A 4, A 5, A 49 og A 50 dræbte 10 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en betydelig tenformet Fortykkelse omkring Fracturstedet; Fortykkelsens Konsistens er nu nærmest bruskagtig. Mobiliteten paa Fracturstedet er stadig betydelig, men der er dog stærkt Sammenhold imellem Fragmina.

Ved Mikroskopien ses en Fortykkelse i Periostets Cambiumlag og i Endostet samt Forandringer i Marven i det yderste Stykke. Den periostale Fortykkelse er bygget af osteoide Bjælker og Brusk, medens de Forandringer, der forekommer i Endostet og Marven, kun udgøres af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker danner et tæt Netværk, i hvis Marvrum man kan iagttage rigt vasculariseret Marv, der iøvrigt bestaar af udifferentieret Bindevæv. Endoplasmagebeterne i de osteoide Bjælker er ret store og tætliggende med dertil svarende relativt sparsomt Exoplasma, hvori man som normalt kan iagttage Primitivkanaler, igennem hvilke Endoplasmagebeternes indbyrdes Anastomoser forløber. Osteoblastemet paa de osteoide Bjælker er overalt veludviklet.

Brusken, der forekommer i meget moderat Mængde, ligger lige ud for Fracturlinien og bestaar dels af Chondroid, dels af virkelig traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin men ingen Collagen. Sidstnævnte, den traadfattige Brusk, er stærkt degenereret; Endoplasmaomraaderne er store, indeholder talrige Vacuoler og Kærnerne er smaa, skrumpne, pyknotiske; endelig indeholder Exoplasmaet en Del Kalk.

Den her omtalte traadfattige Brusk er flere Steder Sæde for Destruktion ved Indvækst af Blastemtappe og Kapillærslynger, der, idet de nedbryder Exoplasmaet, trænger ind i Endoplasmaomraaderne fra de primære Marvrum, fortrænger Endoplasmaet og udfylder det Rum, som dette har indtaget. Omkring de Steder, hvor dette foregaar, findes en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er næsten overalt vel forkalkede; flere Steder, navnlig i ovenfor omtalte Partier langs Brusken, er de dog beklædte med Sømme af uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes Knoglevæv er necrotisk, og langs Corticalis findes større og mindre Indskæringer, der er fyldte med udifferentieret Bindevæv. Man kan tillige de Steder, hvor Knoglen endnu er vital, paavise talrige Resorptionslakuner. Det nydannede osteoide Væv ligger mange Steder lige op til den necrotiske Corticalis. Collagenet i Fracturenderne lader sig en Del Steder vanskeligere farve, og nogle af Fibrillerne kan ses at være i kornet Henfald.

Dyr Nr. A 6, A 7. A-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. A 6 død 12 Dage, A 7 dræbt 14 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en Callusfortykkelse, hvis Konsistens er bruskagtig. Selvom Størrelsen stadig er ret betydelig, er den dog noget mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Mobiliteten er ligeledes aftaget en Del, men der er dog utvivlsom abnorm Bevægelighed paa Fracturstedet.

Med Mikroskopien kan man nu paavise for det første en periostal Callus, der bestaar af osteoide Bjælker og Brusk, for det andet en Callus, der ligger i Marvhulen, og som udelukkende bestaar af osteoide Bjælker, der her fylder Marvrummet op paa det yderste Stykke imod Fracturstedet.

De osteoide Bjælker er byggede som normale Spongiosabjælker, idet Endoplasmagebeterne er smaa og spredte, anastomoserende ved Udløbere i Primitivkanaler i det dertil svarende rigelige Exoplasma. De primære Marvrum indeholder udifferentieret Bindevæv, der er stærkt vascularisereet. Bjælkerne er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem, og man kan nu i Callusmassens Periferi paavise en Del Resorptionslakuner.

Brusken, der forekommer i meget moderat Mængde udfor Fracturlinien, er en traadfattig Brusk, som er Sæde for livlige Degenerationsfænomener med store vacuoliserede Endoplasmagebeter, hvori Kærnerne er smaa, pyknotiske; i Exoplasmaet findes en Del Aflejringer af Kalk; det er ikke muligt at paavise nogen bestemt Anordning af de degenererede Endoplasmaomraader. Brusken er overalt Genstand for stærk Nedbrydning,

idet Blastemtappe med Kapillærslynger vokser ind og fortrænger de degenererede Endoplasmagebeter. Denne Fremtrængen sker ikke efter nogen bestemt Linie, idet Blastemtappene er trængt forskelligt langt ind de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Langs denne Randzone, hvor Brusken nedbrydes, findes en Del ufærdige Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Forkalkningerne er overalt i de osteoide Bjælker veludtalte; Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv forekommer dog mellem Bjælkerne selv og Osteoblastemet; dette er navnlig Tilfældet i Randzonen mellem Brusken og de færdigdannede Bjælker.

Knoglevævet i Fracturenderne er i stor Udstrækning necrotisk, og der findes her udad konkave Udskæringer af meget forskellig Dybde ind i Corticalis. Nogle af disse Udskæringer er fyldte med udifferentieret Bindevæv, andre med nydannet, ungt Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige. Collagenets Struktur er pletvis inhomogen, Fibrillerne kan flere Steder isoleres og ses tillige at være i kornet Henfald; Kalkindholdet i de necrotiske Corticalispartier er ligeledes flere Steder ringere end normalt.

Dyr Nr. A 9, A 10, A 11, A 12. A-vitaminfri. *Carotindyr A 51, A 52.* Forperiode 12 Dage. A 9 og A 10, A 51 og A 52 dræbte, A 11 og A 12 døde 18 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en Callusfortykkelse, der er af ret fast Konsistens og nu betydelig mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Mobiliteten er ogsaa aftaget en Del, men man kan dog stadig erkende nogen abnorm Bevægelighed paa Stedet.

Ved Mikroskopien ses en Callusmasse, der dels ligger periostalt, dels fylder Marvhulen op det sidste Stykke ud imod Fracturlinien. Den periostale Del af Callus bestaar af osteoide Bjælker og lidt Brusk, medens den Del, der ligger i Marvhulen, udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er byggede som normale Spongiosabjælker med sparsomme, spredte Endoplasmaomraader og tilsvarende rigeligt Exoplasma, i hvis Primitivkanaler Endoplasmaanastomoserne forløber. Bjælkerne danner et tæt Netværk, i hvis Marvrum Marven bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er stærkt vasculariseret. Osteoblastemet er overalt veludviklet, og man kan tillige, særlig i Callusmassens Periferi, paavise spredte Resorptionslakuner.

Brusken udgør et ganske lille Parti, der ligger udfor Fracturlinien helt ud imod Callusmassens Periferi; det drejer sig om en stærkt degenereret, traadfattig Brusk med store Endoplasmaomraader, der indeholder talrige Vacuoler og smaa, skrumpne, pyknotiske Kærner; i Bruskexoplasmaet ses en Del Kalk; der findes ingen lovbunden Anordning af Bruskendoplasmaet. Brusken er Sæde for kraftig Nedbrydning ved Indvækst af Blastemtappe og Kapillærslynger, der fortrænger de degenererede Endoplasmaomraader. Nedbrydningen er meget forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Langs med denne Nedbrydningszone findes en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er overalt veludtalte; der ligger dog endnu en Del uforkalket osteoidt Væv imellem Bjælkerne og Osteoblastemet, der beklæder disse.

Knoglevævet i Fracturendernes Corticalis er i stor Udstrækning necrotisk; der findes her talrige Udskæringer af meget forskellig Dybde, af hvilke nogle er fyldte med udifferentieret Bindevæv, andre med Osteoblastem, atter andre med ungt nydannet Knoglevæv, der her ligger lige op til det necrotiske. I Collagenet findes Tegn paa Opløsning med kornet Henfald af Fibrillerne og inhomogen Modtagelighed for Farvning; Kalken er ligeledes flere Steder ved at forsvinde.

Dyr Nr. A 13, A 14, A 15, A 16, A 17. A-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. A 13 og A 14 død 20 Dage, A 15 21 Dage, A 16 22 Dage, A 17 dræbte 22 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en meget fast Callusfortykkelse af særdeles moderat Størrelse, idet den er adskillig mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Man kan endnu paavise en fjedrende Mobilitet, men om nogen stærk abnorm Bevægelighed er der ikke Tale.

Den mikroskopiske Undersøgelse viser Forandringer i Periostet, hvor man finder spongiøse Knoglebjælker og Brusk. Der kan tillige iagttages en Callus, der udfylder Marvhulen paa det yderste Stykke udimod Fracturstedet; denne sidste Callus bestaar udelukkende af Spongiosabjælker.

Bjælkerne i Callus er næsten overalt byggede som normale Spongiosabjælker med smaa, spredte Endoplasmagebeter og rigeligt Exoplasma. I Callusmassens Marvrum findes udifferentieret Bindevæv, der er rigt vasculariseret; mange Steder findes Bjælkerne beklædte med et veludviklet Osteoblastem. Der forekommer, navnlig i Callusmassens Periferi, talrige Resorptionslakuner.

Brusken udgør nu kun et ganske lille Omraade, der ligger lige udfor Fracturlinien, ligeledes i Callusmassens Periferi; det drejer sig om en traadfattig Brusk, der er fattig paa Collagen men rig paa Chondrin. Brusken er stærkt degenereret, idet Endoplasmaomraaderne er store og tætliggende, indeholder talrige Vacuoler, og Kærnerne er smaa, pyknotiske; i Bruskexoplasmaet findes overalt en Del Kalk. Brusken nedbrydes af Blastemtappe, der trænger ind fra Marvrummene og fortrænger Endoplasmagebeterne. Denne Nedbrydning er meget forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Omkring dette Bruskparti paavises en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Bjælkerne er overalt godt forkalkede; dog kan man, navnlig blandt de ovennævnte ufærdige Bjælker, paavise enkelte, der er bræmmede med Sømme af uforkalket osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk med dybe Udskæringer, der sine Steder strækker sig igennem hele Corticalis; i disse Udskæringer forekommer dels uforkalket osteoidt Væv, dels færdigdannet ungt Knoglevæv, der ligger lige op til det necrotiske. Langs de endnu vitale Partier af Fracturenderne kan man paavise enkelte Resorptionslakuner, og inde i disse endnu vitale Dele af Corticalis kan man iagttage enkelte demaskerede Protoplasmapartier, der paa alle Sider er omgivne af Knoglevæv (»intracorticale Osteoclaster«). Collagenet er flere Steder i Fracturenderne inhomogent i Modtageligheden for Farvning; sine Steder er Fibrillerne i kornet Henfald. Kalkindholdet i de necrotiske Partier er ligeledes flere Steder ringere end normalt.

Dyr Nr. A 18. A-vitaminfrit. Forperiode 12 Dage. Dræbt 26 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en ganske lille benhaard Fortykkelse, der dog nu er saa ubetydelig, at man makroskopisk er i Tvivl om, hvorvidt det drejer sig om en Callusmasse. Da man ikke længere er i Stand til at paavise nogen abnorm Mobilitet paa den læderede Knogle, er det altsaa makroskopisk yderst vanskeligt at erkende, hvorvidt Læsionen har medført en Fractur eller ej.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse kan Fracturen imidlertid let paavises, idet der findes et nydannet Knoglevæv saavel periostalt som i Marvhulen; sidstnævnte fylder denne op og lukker den paa et Stykke ud imod Fracturlinien.

Saavel den periostale som den i Marvhulen liggende Callus bestaar af svære Knoglebjælker, af hvilke de, der ligger i Marvhulen, dog er noget spinklere end de periostale. Et Lag svære Knoglebjælker, der næsten udgør en Compacta, taber sig paa begge Sider af Fracturstedet udenpaa Resterne af den oprindelige Corticalis. Det drejer sig om normalt

Knoglevæv med smaa, spredte Endoplasmaomraader og tilsvarende rigeligt Exoplasma. De primære Marvrum er meget smaa; de indeholder Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv, som er rigt vascullariseret. Bjælkerne er flere Steder i Callus beklædte med et veludviklet Osteoblastem; andre Steder kan et saadant imidlertid ikke paavises. Der findes tillige spredt i Callus, navnlig i dennes Periferi, en Del Resorptionslakuner.

Bjælkerne er overalt homogent forkalkede som normalt spongiøst Knoglevæv; ganske enkelte Steder kan man endnu paavise tynde Bræmmer uforkalket osteoidt Væv mellem Knoglevævet og Osteoblastemet.

Fracturendernes Knoglevæv er i stor Udstrækning necrotisk; Corticalis er stærkt reduceret i Tykkelse, flere Steder endog ganske forsvundet, idet den er Sæde for meget dybe Udskæringer, der flere Steder er fyldte med nydannet, ungt Knoglevæv. Collagenet i Fracturenderne er pletvis daarligere modtageligt, pletvis ganske uimodtageligt for Farve, enkelte Steder er de collagene Fibriller i kornet Henfald. Kalken er ligeledes flere Steder ved at forsvinde fra de necrotiske Corticalispartier.

Dyr Nr. A 19. A-vitaminfrit. *Carotindyr Nr. A 53, A 54, A 55, A 56, A 57.* Forperiode 12 Dage. A 19, A 56 og A 57 døde 30 Dage, A 53 og A 55 29 Dage, A 54 dræbt 29 Dage efter Operationen.

Man kan ved Sectionen hverken paavise nogen Formforandring af den læderede Knogle eller Tegn paa abnorm Mobilitet, saaledes at det ikke makroskopisk er muligt at fastslaa, at Knoglen har været Sæde for en Fractur.

Mikroskopisk lader dette sig imidlertid gøre, idet man kan iagttage et nydannet Knoglevæv, hvis Struktur er saa tæt, at man nærmest maa betegne det som en Compacta. Dette nydannede Knoglevæv ligger dels udenpaa Resterne af den oprindelige Corticalis, dels ind imellem Fracturenderne, endelig lukker det Marvhulen i et smalt Bælte udfor Fracturlinien. Hvad angaar denne sidste, i Marvhulen liggende Callus, er den af en noget mere spongiøs Bygning end den øvrige. Hele Callus er bygget af normalt Knoglevæv med smaa Endoplasmagebeter, der ligger spredt og anastomoserer igennem Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. I de meget smaa Marvrum findes Marven at bestaa af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vascullariseret. Man kan nu paa de Steder, hvor den Callus, der ligger i Marvhulen, støder op til Knoglens oprindelige Marvrum, se Callusgebetets Marvrum fyldte med hæmatopoetisk Marv. Medens man en Del Steder finder et veludviklet Osteoblastem, kan man andre Steder overhovedet ikke paavise et saadant. Der forekommer en Del Resorptionslakuner i Callusmassens Periferi.

Af uforkalket osteoidt Væv kan man nu kun enkelte Steder paavise tynde Sømme imellem Knoglevævet og Osteoblastemet; som Helhed er de nydannede Knoglevæv godt og homogent forkalket.

Knoglevævet i den oprindelige Corticalis er Sæde for udstrakte Necroser i Fracturstedets Nærhed. Man finder her store Udskæringer, der sine Steder endog strækker sig igennem hele Corticalis' Tykkelse; Udskæringerne er næsten overalt fyldte med nydannet ungt Knoglevæv af samme Slags som det ovenfor beskrevne. Collagenet er flere Steder i de necrotiske Partier inhomogent, pletvis endog ganske forsvundet, sine Steder er Fibrillerne i kornet Henfald. Ligeledes Kalkindholdet er flere Steder i disse necrotiske Partier ringere end normalt.

Dyr Nr. A 20. A-vitaminfrit. *Carotindyr A 58.* Forperiode 12 Dage. A 20 død 36 Dage, A 58 38 Dage efter Operationen.

Vi finder ligesom efter forrige Stadium ved Sectionen ingen Tegn paa, at Knoglen har været Sæde for en Fractur, idet det hverken lykkes at paavise Callusfortykkelse eller abnorm Mobilitet nogetsteds.

Først ved den mikroskopiske Undersøgelse kan man erkende den tidligere Fractur, idet man paaviser en nydannet Knoglecompacta, der dels ligger udenpaa Resterne af Knoglens oprindelige Corticalis, dels ind imellem Fracturenderne og endelig i Marvhulen, som derved lukkes paa et smalt Bælte. Det Knoglevæv, der saaledes lukker Marvhulen, er dog af en noget mere spongiøs Karakter end det, der ligger periostalt. Det drejer sig om en normal Knoglecompacta, hvis Struktur imidlertid er uregelmæssig med Hensyn til Forløbet af de Haverske Kanaler og Lamelsystemer. Endoplasmagebeterne er smaa og Endoplasmaet svarende hertil rigeligt. Marven i Callusgebetets meget smaa Marvrum er rigt vasculariseret og bestaar overvejende af udifferentieret Bindevæv; kun i den Del af Callus, der ligger i Marvhulen og her støder op til Knoglens oprindelige Marvrum, kan man paavise hæmatopoetisk Marv. Enkelte Steder i Callus kan man finde et veludviklet Osteoblastem, medens et saadant andre Steder ikke kan paavises. Derimod forekommer spredt, navnlig i Callusmassens Periferi, en Del Resorptionslakuner.

Det nydannede Knoglevæv er overalt godt og homogent forkalket, saaledes at man ingen Steder kan paavise uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes gamle Corticalis er yderst defekt; den er som Helhed reduceret til mindre end Halvdelen af det oprindelige, andre Steder indtager Defekterne endog hele Corticalis' oprindelige Tykkelse. Udenpaa den tynde resterende Corticalis og ind i Defekterne ligger ungt, nydannet Knoglevæv, der støder direkte op til det gamle; dette er næsten overalt necrotisk og Sæde for Opløsningsprocesser i Collagenet, hvis Struktur er inhomogen, pletvis er det endog ganske forsvundet.

Dyr Nr. A 21. A-vitaminfrit. *Carotindyr A 59.* Forperiode 12 Dage. A 21 død 40 Dage efter Operationen, A 59 44 Dage derefter.

Man finder heller ikke nu ved Sectionen Tegn paa en tidligere Fracturs Tilstedeværelse, hverken i Form af Callusfortykkelse eller i Form af abnorm Mobilitet paa den læderede Knogle.

Mikroskopisk kan Fracturens Tilstedeværelse imidlertid konstateres, idet der findes en nydannet Compacta, der ligger dels udenpaa Resterne af den oprindelige Corticalis, dels ind imellem Fragmina og endelig i Marvhulen, der lukkes i et meget smalt Bælte af en Callus, hvis Struktur imidlertid er meget mere spongiøs end den periostale. Strukturen af det nydannede Knoglevæv er med Hensyn til de Haverske Kanaler og Lamelsystemer noget uregelmæssig, men det er iøvrigt bygget som normalt Knoglevæv med smaa Endoplasmagebeter, som anastomoserer ved Udløbere, der forløber i Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. Marvrummene i Callus er meget smaa og indeholder Marv, der bestaar af rigt vascula-riseret, udifferentieret Bindevæv. Marven i den Del af Callus, der ligger i den oprindelige Marvhule, er næsten overalt hæmatopoetisk og gaar jævnt over i Marven i denne. Man kan enkelte Steder i Callus finde et moderat Osteoblastem, og der paavises en Del Resorptionslakuner, der navnlig lokaliserer sig til Callusmassens Periferi.

Det nydannede Knoglevæv er godt og homogent forkalket; uforkalket osteoidt Væv forekommer ingen Steder.

Fracturendernes Corticalis er som nævnt yderst defekt, og de Rester, der endnu findes, er necrotiske. Defekterne er i stor Udstrækning udfyldte af et nyt ungt Knoglevæv af ovenfor beskrevne Slags; dette nydannede Knoglevæv lægger sig umiddelbart op til det necrotiske, i hvilket Collagenet flere Steder er inhomogent og udviser Fibriller i kornet Henfald; Kalkindholdet i disse necrotiske Corticalisrester er ligeledes noget ringere end normalt.

DISKUSSION

Følger vi nu Fracturhelingen hos den A-vitaminfrit ernærede Rotte kontinuerligt, ser vi for det første, at Sectionsfundene ganske nøje svarer til Sectionsfundene hos den normalt ernærede. Den eneste Forskel, man overhovedet kan erkende, er den, at Fracturhæmatomet paavises noget længere hos den A-vitaminsultende Organisme end hos den normale. Efter 7 Dages Forløb er Hæmatomet imidlertid ikke længere til at finde, medens det hos den normalt ernærede Rotte allerede er forsvundet efter 4 Dages Forløb. Ogsaa hos den A-vitaminfrit ernærede Rotte finder man 4 Dage efter Læsionen en blød Fortykkelse omkring Fracturstedet; Fracturenderne holder paa dette Tidspunkt sammen, selv om der dog er meget stærk Mobilitet paa Fracturstedet. Ligesom hos det normalt ernærede Dyr tiltager Callussvulsten i Størrelse, dens Udstrækning aftager, og den bliver fastere af Konsistens, samtidig med at Mobiliteten paa Fracturstedet aftager. Omkring 10de—14de Dag har Callussvulsten sin største Tykkelse, den aftager derefter jævnt i Størrelse, bliver benhaard, og kan efter 30 Dages Forløb ikke mere paavises; samtidig er Mobiliteten aftaget i en saadan Grad, at ethvert Spor af Læsionen efter dette Tidsrums Forløb er ganske forsvundet.

De biologiske Processer, som vi kan følge ved de mikroskopiske Undersøgelser, er hos den A-vitaminfrit ernærede Rotte i Hovedtrækkene de samme, som vi paaviste hos den normale; det indbyrdes Forhold mellem disse Processers Intensitet er dog et noget andet.

Mikroskopisk ser vi saaledes — ligesom ved Sectionen — en Forsinkelse af Fracturhæmatomets Resorption; denne Forsinkelse er dog ikke betydelig, saaledes er ethvert Spor af Hæmatomet forsvundet allerede 7 Dage efter Læsionen. Efter 4 Dages Forløb kan man paavise Reaktioner de 3 Steder, hvorfra Fracturhelingen udgaar, nemlig fra Periostets Cambiumlag, Endostet og Marven. Disse Reaktioner begynder ligesom hos de normale Dyr som en Betændelse, der som altid indledes med en Hyperæmi; den derpaa følgende Exsudation og cellulære Emigration fører til Dannelsen af et Granulationsvæv, der er særdeles rigt paa collagene Fibriller. En Del Endoplasmaomraader i Bindevævet ordner sig til et Osteoblastem, i hvis Exoplasma disse collagene Fibriller aflejres som fine Bundter, hvis Ender som en Kost taber sig i Bindevævet; udenpaa Bundterne uddifferentieres nyt Osteo-

blastem fra Bindevævets Endoplasma, og Bundterne forbener derefter ved direkte Forbening, idet der optages Kalk imellem de collagene Fibriller i Exoplasmaet.

I et ganske lille Omraade lige ud for Fracturlinien ses omkring 10de Dag Endoplasmagebeterne i Bindevævet at forstørres, de lejrer sig tættere og bliver paa den tidligere beskrevne Maade til Chondroid; dette Chondroid bliver atter til traadfattig Brusk, der udelukkende forbener enchondralt. Medens denne enchondrale Forbening af Brusk hos den normale Rotte ses at spille en overordentlig stor Rolle i Fracturhelingsprocessen, spiller den imidlertid en meget ringe Rolle hos den A-vitaminfrit ernærede; den Brusk, der dannes, dannes i ganske smaa Mængder, og det mikroskopiske Billede er derfor ganske behersket af den direkte Forbeningsproces. De nydannede Spongiosabjælker i Callus optager Kalk og forbener hos de A-vitaminfrit ernærede Dyr i normal Udstrækning.

Ogsaa hos den A-vitaminfrit ernærede Rotte sker efterhaanden en Ombygning »Transformation« af Callus ved lakunær Resorption og Apposition af nyt Knoglevæv forskellige Steder, ligesom Fracturendernes Corticalis ses at gaa til Grunde og erstattes saavel ved indirekte Substitution som ved direkte (Fig. 63).

Fracturerne hos de A-vitaminfrit ernærede Rotter konsolideres altsaa indenfor et Tidsrum, der svarer til det, i hvilket normale Rotters Fracturer konsolideres, og de Processer, hvorved dette foregaar, svarer ogsaa til de Processer, der genfindes hos de normale Dyr; der er dog paavist en væsentlig Forskel i Processernes indbyrdes Forhold, idet Brusken i Callus hos de A-vitaminfrit ernærede Dyr udvikles langt daarligere og i langt ringere Mængde end normalt. Den sparsomme Mængde Brusk, vi faar dannet ved A-Vitaminmangelen, forbener — ligesom hos de normale Dyr — udelukkende enchondralt.

Ligesom hos de B-vitaminunderernærede Rotter finder vi, at Væksten hos de A-vitaminfrit ernærede er standset, hvilket specielt er Tilfældet med Knoglernes Længdevækst; medens det imidlertid hos hine, — som dengang omtalt, — drejer sig om en ejendommelig biologisk Vækstthvile, ved hvilken Dyrene ikke gaar til Grunde (*Clemmesen*), findes hos de A-vitaminfrit ernærede Dyr sygelige Forandringer, specielt i Form af Infektioner, saaledes som det herhjemme indgaaende er beskrevet af *Gudjónsson* [89]. Efter nogen Tids Forløb gaar de A-vitaminfrit ernærede Dyr ogsaa til Grunde som Offer for disse Infek-

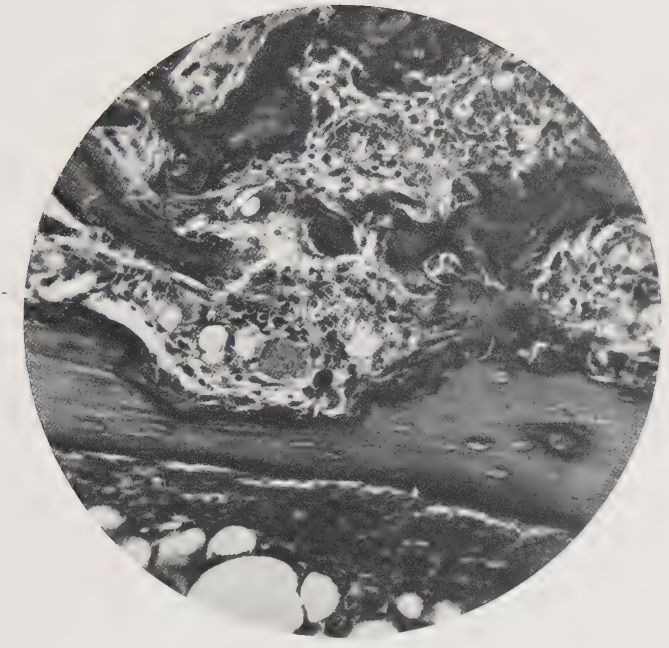


Fig. 63.

Direkte og indirekte Substitution i Callus hos A-vitaminfrit ernæret Rotte 10 Dage efter Operationen.

M. Marvhulen.
O. C. Oprindelig, nu necrotisk Corticalis.
D. U. Defektens Væg med Udskæringer for tidligere lakunær Resorption.
D. G. Glat Væg paa Defekten.
O. V. Nydannet osteoidt Væv i Bunden af Defekten.
O. B. Osteoide Bjælker i Callus.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

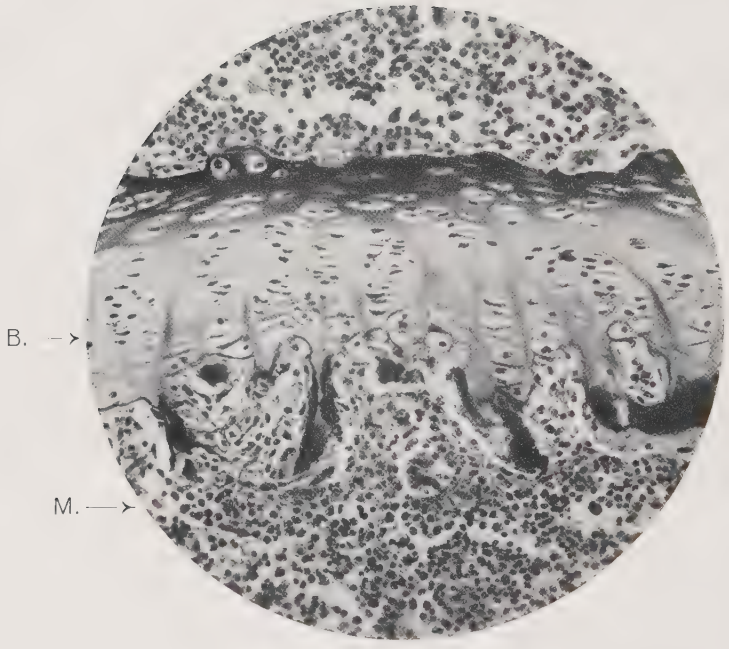


Fig. 64.

Osteoporose i Epiphysen hos Rotte, der i 33 Dage har været ernæret med A-vitaminfri Kost.

Ingen Knogletrabekler.

B. Brusken i Epiphysen ses med korte »Søjler«.
M. Knoglens Marvhule.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

tioner. Som morphologisk Udtryk for Standsningen af Knoglernes Længdevækst ses Forandringer, en Osteoporose, i Rotternes Epiphyser. Denne Osteoporose er beskrevet af *Shipley, Park, Mc Collum & Simmonds* [275], *Tozer, Hess, Mac Cann & Pappenheimer* samt herhjemme af *Freudenthal,* hvis ganske udmærkede histologiske Iagttagelser nøje svarer til de Fund, der er gjort i Epiphyserne hos mine Dyr. *Freudenthal**) fandt i de osteoporotiske Knogler et tyndt Periost med et lavt Cambiumlag og indenfor dette en spinkel, godt forkalket Compacta. Den største Del af Knoglen domineres af Marvhulen. Der findes kun ganske faa, smalle Knogletrabekler, visse Steder endog slet ingen; Knogletrabeklerne er forkalkede. I Epiphysebrusken paaviste han intet abnormt i de hvilende »Bruskceller«, hvorimod han i Bruskproliferationszonen kun fandt faa »Bruskceller«, arrangerede i korte Søjler med 4—6 »Celler« i hver Søjle. Han fandt Dannelsen af Søjler lidet dominerende og »Bruskkapslerne« ganske smaa med kun 1—2 »Bruskceller« i hver »Kapsel«. Endelig paaviste han ingen egentlig provisorisk Forkalkningszone, idet Brusken ind imod Marvhulen ender med en skarp Linie. Denne Linie (»line«) synes forkalket, men er meget smal (1—2 »Bruskceller« bred). Dette er saaledes Hovedtrækkene i *Freudenthals* Beskrivelse, der, som nævnt, svarer ganske nøje til de Billeder, der foreligger i mine Præparater, hvor jeg i Bruskproliferationszonen ved Tælling finder Søjlerne af Bruskendoplasmagebeter af en Højde, der varierer fra 3—6 Endoplasmaomraader (Fig. 64), medens disse Søjlers Højde hos de normale Dyr varierer fra 10 til 14 (Fig. 9).

Ligesom hos de B-vitaminfattigt ernærede Rotter — i hvis Epiphyser jeg som tidligere omtalt paaviste lignende Forandringer — findes hos disse Dyr en Kontrast imellem de Forandringer, vi kan paavise i Omraaderne for Knoglernes Længdevækst, Epiphyserne og de Forandringer, vi finder i Callus; dog er Modsætningen hos de A-vitaminfrit ernærede Dyr knapt saa stor, idet den daarlige Bruskudvikling i Callus hos disse ikke genfindes hos de B-vitaminunderernærede. Men den velbevarede Regenerationskraft hos Knoglerne findes dog ligeledes hos de A-vitaminfrit ernærede samtidig med den fuldstændig ophævede Evne til Længdevækst.

Da Dyr, der ernæres med A-vitaminfri Kost, bliver yderst sløje, magrer af og frembyder mange sygelige Symptomer, og de tillige maa

*) *Freudenthal, Poul:* Experimental Rickets. (Disp.) Kbh. 1927, p. 67—68.

antages at have svært ved at tage Næring til sig, ligger det egentlig nær at antage, at den mangelfulde Bruskudvikling muligvis skyldes den almindelige Marasme og partielle Inanition, Dyrene derved er underkastede. Denne Formodning er dog næppe rigtig, idet vi hos de B-vitaminunderernærede Dyr, hvis Appetit ligeledes er mangelfuld, hvorfor ogsaa disse er underkastede en partiel Inanition, ser et ganske normalt Billede af Fracturhelingen; specielt ses her en ganske normal Bruskudvikling.

Medens saaledes Paavisningen af den daarlige Bruskudvikling i Callus maa opfattes som et for A-Vitaminmangelen specifikt Fænomen, er dette efter disse Forsøg næppe Tilfældet med den i Epiphyserne paaviste Osteoporose, det morphologiske Udtryk for Vækststandsningen, der indtræffer ved Mangel paa saavel A- som B-Vitamin; den maa derfor snarere betragtes som et uspecifikt Fænomen, der ogsaa kan fremkomme ved Inanition eller andre vækshæmmende Foranstaltninger, specielt forekommer den, som vi senere (p. 312) skal se, ligeledes ved den Vækststandsning, der følger med D-Hypervitaminosen.

Anderledes forholder det sig med Forkalkningerne, der i Callus hos den A-vitaminfrit ernærede Rotte er ganske normale; man maa derfor antage, at den isolerede A-Vitaminmangel ikke har nogen Indflydelse paa det nydannede Knoglevævs Evne til at binde Kalk.

H. A. Harris [102-103] inddeler Knoglevæksten i 3 Processer:

1) Bruskproliferation
2) Forkalkning af Brusk
3) Knogledannelsen efter Funktionen.

Den første af disse Processer beror efter *H. A. Harris* paa visse vandopløselige Substanser, deriblandt B- og C-Vitaminet; den anden, Forkalkningen af Brusken, paaskyndes navnlig af D-Vitaminet, og endelig foraarsages den egentlige Differentiation til Knoglevæv af A-Vitaminet, der opfattes som den egentlige Faktor for Vævsdifferentiationen og dermed ogsaa for »Osteoblasternes« Dannelse.

En Opfattelse, der har nogen Relation til *H. A. Harris'*, blev fremført af *Burrows* ved Undersøgelse over Vækst af Væv in vitro. Denne Forsker fandt, at Væksten kontrolleres af 2 Substanser; den første af disse, den vandopløselige »Archusia«, der svarer til den, som *Carrel*

benævnede »Trephone«, er den vækstfremmende Faktor for de primitive Væv og stimulerer Celledelingen; den er, skriver *Burrows*, »the driving substance of the cell« og svarer til »the heat in the steam engine«. Overfor denne Substans staar som Modvægt den vækshæmmende Faktor, den fedtopløselige »Ergusia«, der kontrollerer den egentlige Differentiation efter Funktionen. Den vækstfremmende Substans angives da muligvis at være identisk med B-Vitaminet, medens den vækshæmmende analogt hermed skulde være identisk med A-Vitaminet.

Ganske anderledes opfattes Vitaminernes Virkning af *Leslie J. Harris* [107], der ved et Foredrag i Dublin udtalte, at man meget groft kan dele Vitaminerne i 2 Grupper, af hvilke den første omfatter de »cytologisk« virkende Faktorer, der udgøres af A- og C-Vitaminet; A-Vitaminet virker paa visse Celle-Strukturer i Slimhinder og Nerveceller, C-Vitaminet derimod virker paa de mest aktive og uddifferentierede Celler, f. Ex. »Odontoblasterne«. I Modsætning hertil omfatter den anden Gruppe de »kemiske« eller »stofskiftevirkende« Vitaminer, disse er B- og D-Vitaminerne, af hvilke det første virker paa Kulhydratstofskiftet, medens D-Vitaminets Virkning omfatter Calcium- og Phosphorstofskiftet.

Ved Knogleregeneration ses nu Forholdet at være det, at A-Vitaminmangelens eneste iøjnefaldende Virkning er den daarlige Udvikling af Brusk, men om nogen mangelfuld Uddifferentiering til Osteoblastem fra det udifferentierede Bindevæv er der ikke Tale; Osteoblastemet uddifferentieres i fuld Udstrækning, hvilket ogsaa giver sig Udtryk derved, at Organismen fuldt ud har bevaret sin Evne til direkte Forbening i Callus. Som vi tidligere har set, er det C-Vitaminet, der er den Faktor, uden hvilken Differentiation af det udifferentierede Bindevæv til Osteoblastem ikke kan finde Sted, eller i alt Fald kun finder Sted i yderst ringe Udstrækning; denne Kendsgerning stemmer ogsaa overens med *Leslie J. Harris'* Opfattelse, hvorefter C-Vitaminet virker paa de mest aktive og højest uddifferentierede Celler. Forholdene i Epiphyserne stiller sig dog ganske anderledes end Forholdene i Callus, thi i Epiphyserne ophører faktisk Nydannelsen af Knogletrabekler. Denne Modsætning svarer nogenlunde — men ogsaa kun nogenlunde — til den, vi paaviste i den B-vitaminunderernærede Organisme, thi ogsaa her er Regenerationsevnen bevaret; Berøvelsen af B-Vitaminet hæmmer altsaa ikke — hvad Regenerationen angaar —

den primitive Celleproliferation og den dermed følgende Dannelse af det Granulationsvæv, hvori Forbeningen, saavel den direkte som den enchondrale, foregaar.

RÉSUMÉ

Sammenfatter vi Iagttagelserne hos de A-vitaminfrit ernærede Dyr med de fra de normale, ses følgende:

1) Fracturhæmatomet resorberes noget langsommere end hos de normale Dyr.
2) Regenerationen udgaar fra Periost, Endost og Marv. Den indledes ligesom hos de normale Dyr med en
3) Betændelse, hvorved dannes et Granulationsvæv, der er rigt paa collagene Fibriller; disse
4) aflejres i Bundter, der — ligesom hos de normale Dyr — forbener ved direkte Ossification.
5) Dannelsen af Brusk og den dermed følgende enchondrale Ossification spiller en langt ringere Rolle, end den gør hos de normale Dyr.
6) Brusken forbener udelukkende enchondralt.
7) Det nydannede Vævs Evne til at optage Kalk og derved forbene er ligesaa stor som hos de normale Dyr.
8) »Transformationsprocessen« samt
9) Necrosen og den derpaa følgende Substitution af Fracturenderne foregaar fuldstændig som hos de normale Dyr.

FRACTURHELINGEN HOS DEN RACHITISKE ROTTE

TIL Undersøgelserne over Fracturhelingen hos rachitiske Rotter er som rachitogen Faktor anvendt *Mac Collums* Fødeblanding 3143, der som bekendt har følgende Sammensætning:

Malet Hvede	33 %
Malet gul Majs	33 %
Hvedegluten	15 %
Gelatine	15 %
$CaCO_3$	3 %
NaCl	1 %

De rachitogene Egenskaber ved denne Kost kan bortelimineres ved Tillæg af bestraalet Ergosterin, af hvilket 1 mgr opløses i 10 cm^3 Olivenolie, 1 cm^3 af denne Opløsning opløses atter i 500 gr Jordnødolie, hvilken sidste Opløsning da gives Dyrene i Doser paa 0,2 gr daglig.

Paa ovennævnte Fødeblanding (Mac Collum 3143) har jeg da opstillet 29 Rotter, der efter en Forperiode paa 28 Dage viser tydelig Rachitis ved Røntgenundersøgelse af Crus. Paa dette Tidspunkt fractureres venstre Fibula med Fracturtangen, og Dyrene fortsætter derefter paa ovenfor omtalte rachitogene Fødeblanding.

Som Kriterium for, at Dyrene virkelig har Rachitis, opfattes som omtalt den røntgenologisk paaviselige brede Epiphyselinie i den proximale Tibiaepiphyse og tillige det eneste sygelige, vi ved Sectionerne finder hos disse Dyr, Rosenkransen og de bløde Knogler. Af Thorax udtages et Stykke, i hvilket man ved mikroskopisk Undersøgelse af Costo-chondral-Overgangen paaviser den tilstedeværende Rachitis.

Oversigt over de rachitiske Rotter.

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operationsdagen	Vægt ved Forsøgsperiodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Operationen
D 1	28 Dage	44 gr	96 gr	98 gr	4
D 2	—	34 —	78 —	88 —	7
D 3	—	38 —	40 —	40 —	10
D 4	—	44 —	94 —	104 —	14
D 5	—	60 —	106 —	118 —	14
D 6	—	65 —	126 —	142 —	18
D 7	—	44 —	80 —	85 —	18
D 8	—	42 —	84 —	104 —	18
D 9	—	45 —	60 —	102 —	22
D 10	—	62 —	128 —	160 —	22
D 11	—	56 —	94 —	112 —	22
D 12	—	54 —	105 —	108 —	26
D 13	—	32 —	35 —	58 —	26
D 14	—	45 —	94 —	118 —	30
D 15	—	45 —	88 —	118 —	30
D 16	—	54 —	98 —	122 —	30
D 17	—	54 —	100 —	124 —	30
D 18	—	46 —	88 —	112 —	35
D 19	—	42 —	84 —	104 —	40
D 20	—	44 —	76 —	106 —	40
D 21	—	46 —	80 —	108 —	40
D 22	—	54 —	106 —	138 —	45
D 23	—	48 —	90 —	116 —	45
D 24	—	52 —	104 —	124 —	50
D 25	—	44 —	106 —	146 —	50
D 26	—	52 —	110 —	136 —	50
D 27	—	54 —	115 —	140 —	50
D 28	—	50 —	114 —	182 —	50
D 29	—	52 —	112 —	164 —	50
Kontroldyr					
D 30	—	34 —	66 —	64 —	4
D 31	—	35 —	55 —	58 —	7
D 32	—	42 —	72 —	96 —	10
D 33	—	46 —	76 —	86 —	14
D 34	—	35 —	66 —	74 —	18
D 35	—	40 —	85 —	100 —	22
D 36	—	42 —	72 —	98 —	26
D 37	—	44 —	75 —	102 —	35
D 38	—	42 —	80 —	104 —	40
D 39	—	46 —	78 —	110 —	45
D 40	—	52 —	98 —	140 —	50
D 41	—	42 —	80 —	127 —	50
D 42	—	42 —	76 —	130 —	50
D 43	—	44 —	93 —	142 —	50

KASUISTIK

Dyr Nr. D 1. Rachitisk. Forperiode 28 Dage. Dræbt 4 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en moderat, blød Callusfortykkelse omkring Fracturstedet. Denne Fortykkelse holder Fracturenderne sammen, men der er dog meget stærk abnorm Mobilitet paa Fracturstedet. Noget Hæmatom kan man ikke længere paavise.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse ses en Fortykkelse af Periostets Cambiumlag; denne Fortykkelse opnaar sin betydeligste Udstrækning lige i Nærheden af Fracturlinien og taber sig jævnt paa begge Sider af denne; udenpaa den periostale Fortykkelse ligger Adventitia passivt som en Kappe. Der findes ligeledes en Fortykkelse af Endostet samt Reaktioner i Marven i Fracturstedets Nærhed; disse Reaktioner er skarpt afgrænsede fra det øvrige normale Marvvæv.

Forandringerne de nævnte Steder bestaar i Dannelsen dels af et Granulationsvæv, dels af osteoide Bjælker og endelig af sparsomme Mængder Chondroid.

Granulationsvævet, der er overordentlig stærkt vasculariseret, indeholder talrige collagene Fibriller, der ligger dels spredt, dels i Bundter, hvis yderste Ender som en Kost taber sig i Vævet; i Bundterne indesluttes Endoplasmaomraader fra Granulationsvævet, medens andre Endoplasmagebeter ligger udenpaa som Osteoblastem.

De osteoide Bjælker, der navnlig forekommer ned langs Fracturenderne, taber sig mange Steder jævnt over i de ovenfor omtalte collagene Bundter; de er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem. Imellem Bjælkerne ligger et Granulationsvæv af ovenfor beskrevne Slags.

Det sparsomme Chondroid findes udfor selve Fracturlinien, hvor Granulationsvævets Endoplasmagebeter er store, rundagtige og tætliggende med tydelige Kærner og sparsomt Exoplasma, i hvilket findes en Del Collagen, men ingen Chondrin.

Der findes ingen Forkalkninger i de osteoide Bjælker eller i de collagene Bundters Exoplasma.

Knoglevævet i Fracturenderne er i begyndende Necrose med pyknotiske Kærner og Kærner, der er delvis eller ganske uimodtagelige for Farve; der findes langs de Steder, hvor Knoglen har bevaret sin Vitalitet, en Del Resorptionslakuner.

Dyr Nr. D 2. Rachitisk. Forperiode 28 Dage. Dræbt 7 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en betydelig, nu noget fastere Callusfortykkelse, der holder Fracturenderne sammen; der er stadig ret stærk abnorm Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopi ses, at den omtalte Fortykkelse beror paa betydelige Forandringer i Periostets Cambiumlag; lignende Forandringer genfindes udgaaet fra Endostet og Marven.

Fortykkelsen af Periostet bestaar dels af osteoide Bjælker, dels af Brusk; Forandringerne i Marven bestaar derimod udelukkende af osteoide Bjælker, der her findes i ret betydelig Mængde.

De osteoide Bjælker er meget svære og plumpe og danner saaledes et meget tæt Netværk. Endoplasmaomraaderne er flere Steder ret store og tætliggende, medens Exoplasmaet her tilsvarende er relativt sparsomt. I de primære Marvrum, der derfor bliver relativt smaa, bestaar Marven af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vascula riseret. Bjælkerne er overalt beklædte med et veludtalt Osteoblastem.

Brusken, der ligger i ret stor Mængde lige udfor Fracturlinien, er en traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin; i Randen af Bruskfocus findes endnu en Del Chondroid. I det Bruskparti, der vender ind mod Callusmassens Centrum, forekommer en Del Steder, hvor Brusken er degenereret med smaa pyknotiske Kærner og store vacuoliserede Endoplasmagebeter. Her kan man iagttage en begyndende Nedbrydning

af Brusken, idet der ses Indvækst af Blastemtappe, der med Kapillærslynger trænger frem og udfylder de tomme Lakuner, hvor Bruskens Endoplasmaomraader har ligget.

Der ses ingen Forkalkninger i de osteoide Bjælker, der er ganske homogene og bestaar af uforkalket, osteoidt Væv.

Fracturenderne er necrotiske og viser flere Steder en noget inhomogen Struktur i Collagenet. Paa Steder, hvor Knoglen endnu har bevaret sin Vitalitet, kan man iagttage talrige Resorptionslakuner langs den oprindelige Corticalis.

Dyr Nr. D 3. Rachitisk. Forperiode 28 Dage. Dræbt 10 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en Callusfortykkelse af betydelig Størrelse og bruskagtig Konsistens. Der er meget stærk abnorm Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien viser det sig, at Fortykkelsen sidder i Periostets Cambiumlag, og at der tillige findes Forandringer i Endostet og i det yderste Stykke af Marven. Fortykkelsen af Periost bestaar dels af osteoide Bjælker dels af Brusk, medens Forandringerne i Marven udelukkende bestaar af osteoide Bjælker, der her forekommer i stor Mængde.

De osteoide Bjælker er massive og plumpe, saaledes at de primære Marvrum tilsvarende bliver relativt smaa. Endoplasmaomraaderne i Bjælkerne er smaa og spredte ligesom i normale Spongiosabjælker. I de primære Marvrum findes rigt vasculariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv; Bjælkerne er næsten overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem.

Brusken, der nu findes i betydelig Mængde, er overalt en traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin. Langs Periferien viser Brusken Degenerationsfænomener med store, klare, vacuoliserede Endoplasmaomraader, hvori Kærnerne er skrumpne, pyknotiske. Der forekommer langs Randen af denne degenererede Brusk livlige Nedbrydningsprocesser ved Indvækst af Blastemtappe og Kapillærslynger, der trænger frem og udfylder det Rum, som det degenererede Bruskendoplasma har indtaget. Denne Nedbrydning er meget forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand.

De osteoide Bjælker er overalt uforkalkede og ganske homogent uforkalkede, idet man heller ikke kan paavise pletvise Forkalkninger.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk, og der ses Opløsningsprocesser i Collagenet, hvis Struktur er mere inhomogen end normalt, idet Fibrillerne flere Steder lader sig isolere. Bagved dette necrotiske Parti er Knoglen endnu vital, og der findes paa dette Sted talrige Resorptionslakuner; dybere Udskæringer lader sig ikke paavise i Corticalis.

Dyr Nr. D 4, D 5. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. Dræbte 14 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionsundersøgelsen en meget betydelig tenformet Callussvulst af blød, bruskagtig Konsistens; der er ret stærk abnorm Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien ses, at den overordentlig store periostale Fortykkelse bestaar af osteoide Bjælker og Brusk, medens der i Marvhulen findes en meget betydelig Callus, der derimod udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. De osteoide Bjælker er brede og plumpe, de er byggede som normale osteoide Bjælker, idet Endoplasmaomraaderne er smaa og spredte med Udløbere i Primitivkanaler igennem Exoplasmaet, der relativt er rigeligt. De primære Marvrum er smaa og indeholder Marv, som bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vascularisereet. Flere Steder er de osteoide Bjælker beklædte med et godt omend noget ujævnt udviklet Osteoblastem.

Brusken, der ligger i meget betydelig Mængde lige udfor selve Fracturlinien, er en traadfattig Brusk, der indeholder meget Chondrin; Endoplasmaet i denne Brusk udviser mange Steder stærke Degenerationsfænomener, idet Endoplasmaomraaderne er store og vacuoliserede med skrumpne, pyknotiske Kærner; næsten overalt langs Randen af denne

Brusk foregaar livlige Nedbrydningsprocesser ved Indvækst af Blastemtappe og Kapillærslynger, der fortrænger det degenererede Endoplasma. Denne Indvækst foregaar uhyre uregelmæssigt langs Bruskens Rand. I Randzonen mellem Brusken og det osteoide Væv findes mange osteoide Bjælker, der i deres centrale Partier indeholder Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er næsten overalt uforkalkede; der findes kun ganske enkelte Bjælker, i hvis centrale Partier man kan paavise en ganske ringe og sparsom Forkalkning.

Fracturendernes Corticalis er i vid Udstrækning necrotisk med Udskæringer af meget forskellig Størrelse og Dybde; Udskæringerne er mange Steder begrænsede af flere udad konkave Buer, og man finder paa de Steder, hvor Knoglen endnu har bevaret sin Vitalitet, en Del Resorptionslakuner; desuden forekommer i Fracturendernes Corticalis enkelte Steder demaskerede Protoplasmapartier, der paa alle Sider er omgivne af Knoglevæv (»intracorticale Osteoclaster«). Collagenet i Fracturenderne er pletvis af en inhomogen Struktur og udviser Fibriller, der er i kornet Henfald. Kalkindholdet i disse necrotiske Partier er ligeledes ringere end normalt.

Dyr Nr. D 6, D 7, D 8. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. Dræbte 18 Dage efter Operationen.

Vi finder ved Sectionen en betydelig Callussvulst af ret blød, bruskagtig Konsistens; der er betydelig abnorm Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien paavises ligeledes en Callus af meget betydelige Dimensioner. Callusmassen, der ligger dels periostalt, dels i Marven, bestaar for den periostale Parts Vedkommende af osteoide Bjælker og Brusk, medens den i Marven lejrede meget betydelige Masse udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker, der er meget svære og plumpe, er iøvrigt byggede som normale Spongiosabjælker med rigeligt Exoplasma og smaa, spredte Endoplasmaomraader. I de primære Marvrum, der relativt er meget smaa, findes Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv, som er rigt vasculariseret. De osteoide Bjælker er mange Steder beklædte med et godt Osteoblastem, hvis Udvikling dog er noget ujævn.

Brusken, der forekommer i meget betydelige Mængder udfor Fracturlinien, er en traadfattig Brusk med rigeligt Indhold af Chondrin; den udviser stærke Degenerationsfænomener med store, vacuoliserede Endoplasmaomraader, i hvilke Kærnerne er skrumpne og pyknotiske. Langs Bruskens Rand iagttages overalt livlige Nedbrydningsfænomener, idet der ses Indvækst af Blastemtappe og Kapillærslynger, der fortrænger Bruskens Endoplasmaomraader. Denne Indvækst af Blastemtappe er uhyre forskellig fremskreden de forskellige Steder i Bruskens Randzone. Langs dette Randparti iagttages tillige mange osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker bestaar ganske overvejende af uforkalket osteoidt Væv, men spredt i Callus forekommer dog enkelte Bjælker, hvis centrale Partier er Sæde for en yderst sparsom Forkalkning.

Knoglevævet i Frakturenderne er necrotisk i det yderste Stykke, og man finder mange Steder dybe Udskæringer, der strækker sig i meget forskellig Dybde ind i Knoglesubstansen og reducerer denne betydeligt i Tykkelse. Der ses flere Steder pletvis Opløsningsfænomener i Fracturendernes Corticalis, idet Collagenets Struktur er inhomogen, og de collagene Fibriller i kornet Henfald; Kalkindholdet i de necrotiske Omraader er ligeledes ringe.

Dyr Nr. D 9, D 10, D 11. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. Dræbte 22 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en meget betydelig Callusfortykkelse af ret blød, bruskagtig Konsistens; der er meget betydelig fjedrende Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien ses ligeledes en meget betydelig Callus, der ligger dels periostalt og her bestaar af osteoide Bjælker og Brusk, dels i Marvhulen, hvor den forekommer i meget betydelig Mængde og udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. Der findes tillige i Fracturliniens Nærhed osteoidt Væv i de Haverske Kanaler, som forøvrigt er videre end normalt og indeholder Kar, der løber i Centrum af den i Kanalen liggende osteoide Masse.

De osteoide Bjælker, der er meget plumpe og brede, er iøvrigt byggede som normale Spongiosabjælker med rigeligt Exoplasma og spredte, sparsomme Endoplasmaomraader med Udløbere i Primitivkanaler. I de, relativt meget smaa, primære Marvrum findes rigt vasculariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv. Osteoblastemet er de fleste Steder veludtalt, men dets Udvikling er dog noget ujævn, saaledes at det nogle Steder endog delvis kan mangle helt.

Brusken forefindes i betydelige Mængder udfor selve Fracturlinien, hvor den ligger som et Focus af traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin, og som udviser voldsomme Degenerationsfænomener med store, vacuoliserede Endoplasmaomraader, hvori Kærnerne er skrumpne og pyknotiske. Der foreligger en livlig Destruktion af denne Brusk ved Blastemtappe og Kapillærslynger, der vokser ind og fortrænger Bruskens Endoplasmaomraader. Denne Fremtrængen af Blastemtappe er yderst forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Langs Randene af Bruskfocus findes en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Rester af Bruskexoplasma.

Man kan kun paavise yderst sparsomme Forkalkninger i de osteoide Bjælker, idet enkelte af disse i deres centrale Partier indeholder en ringe Mængde Kalk; som Helhed er Bjælkerne imidlertid ganske uforkalkede.

I Fracturendernes Knoglevæv, der er necrotisk henimod Fracturstedet, forekommer dybe Udskæringer, der sine Steder endog strækker sig igennem hele Corticalis' Tykkelse, medens de andre Steder lader et Stykke af denne staa; det nydannede osteoide Væv støder mange Steder direkte op til det oprindelige, nu necrotiske Knoglevæv. I Fracturendernes Collagen er der en Del Opløsningsprocesser, idet Strukturen er inhomogen og Fibrillerne en Del Steder i kornet Henfald; Kalken er ligeledes delvis forsvunden fra de necrotiske Partier.

Dyr Nr. D 12, D 13. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. Dræbte 26 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en betydelig Callusfortykkelse af ret blød, bruskagtig Konsistens; der er ret betydelig fjedrende Bevægelighed paa Fracturstedet.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse ses en betydelig Callusfortykkelse, der ligger saavel periostalt som i Marvhulen. Den periostale Callus bestaar af osteoide Bjælker og en forholdsvis moderat Mængde Brusk, der ligger lige udfor Fracturlinien, medens den Del af Callus, der ligger i Marvhulen, udelukkende bestaar af osteoidt Væv, der som en næsten massiv Masse lukker Marvrummet paa et langt Stykke udimod Fracturstedet. De Haverske Kanaler i Fracturliniens Nærhed er videre end normalt, de er her ligeledes fyldte med osteoidt Væv, hvori forekommer centralt lejrede Kar.

De osteoide Bjælker er meget brede og plumpe; de er iøvrigt byggede som normalt Knoglevæv med sparsomme, spredte Endoplasmagebeter og hertil svarende rigeligt Exoplasma. I de smaa, primære Marvrum findes Marv, som bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vasculariseret; de osteoide Bjælker er de fleste Steder beklædte med et vel — omend noget ujævnt — udviklet Osteoblastem.

Brusken, der nu (navnlig i Præparatet fra Dyr Nr. D 12) er mere sparsom end ved Slutningen af forrige Stadium, er en traadfattig Brusk med stærke Degenerationsfænomener, idet Endoplasmagebeterne er store, vacuoliserede og indeholder Kærner, der er skrumpne, pyknotiske. Overalt langs Randene ses stærk Nedbrydning ved Blastemtappe

og Kapillærslynger, der fra de primære Marvrum vokser ind og fortrænger Endoplasmaet. Nedbrydningen sker uregelmæssigt og er derfor meget forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Her ved Bruskens Randzone forekommer en Del ufærdige osteoide Bjælker, i hvis centrale Partier man endnu kan finde Rester af Bruskexoplasma. Et enkelt Sted i Brusken (Præparat fra Dyr Nr. D 13) ses Endoplasmaet kondenseret omkring Kærnerne, hvorved Endoplasmagebeterne faar uregelmæssig Stjerneform; i de perifere Partier af Endoplasmaomraaderne, der her delvis er gaaet over til Exoplasma, ses aflejrede concentriske Ringe af Collagen. Endoplasmaanastomoser paavises ikke. I Bruskexoplasmaet forekommer her en Del Kalk.

Man kan kun iagttage yderst sparsomme og spredte Forkalkninger i de osteoide Bjælker, idet ganske enkelte af disse i deres centrale Partier kan opvise en ubetydelig Forkalkning; som Helhed er Bjælkerne imidlertid ganske uforkalkede.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk i det yderste Stykke, hvor man kan se dybe Udskæringer, der reducerer Corticalis stærkt, idet de sine Steder endog strækker sig igennem hele dens Tykkelse; man paaviser her mange Steder, hvor det nydannede osteoide Væv ligger lige op af det necrotiske Corticalisstykke. Collagenet i Fracturenderne viser flere Steder Tegn paa Opløsning med inhomogen Struktur og Fibriller i kornet Henfald; disse necrotiske Corticalispartier indeholder ligeledes kun Kalk i yderst ringe Mængde.

Dyr Nr. D 14, D 15, D 16, D 17. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. Dræbte 30 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en betydelig Callusfortykkelse, hvis Konsistens er blød, nærmest bruskagtig; der er en Del fjedrende Bevægelighed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopi ses en betydelig Callusfortykkelse, der ligger dels periostalt, dels i Marvhulen, som den lukker paa et Stykke ud imod Fracturstedet. Den periostale Callus bestaar af osteoide Bjælker og en sparsom Mængde Brusk, som ligger lige udfor selve Fracturstedet, medens den Del af Callus, der ligger i Marvhulen, derimod udelukkende bestaar af osteoidt Væv. Osteoide Vævsmasser, i hvis Centrer forløber Kar, findes tillige i de Haverske Kanaler i Nærheden af Fracturstedet; disse udmærker sig forøvrigt ved deres relativt store Lumen.

De osteoide Bjælker, der er byggede som normale Knoglebjælker med rigeligt Exoplasma og spredte sparsomme Endoplasmagebeter, er meget brede og plumpe og indeslutter saaledes smaa og spredte primære Marvrum, i hvilke Marven bestaar af udifferentieret Bindevæv med rigelig Vascularisation. Osteoblastemet er noget ujævnt, men det er dog næsten overalt veludviklet. Man kan nu i Callusgebetet paavise enkelte Resorptionslakuner, men nogen speciel Lokalisation af disse lader sig dog ikke erkende.

Brusken, der som nævnt kun findes i yderst ringe Mængde, er en traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin, og som er Sæde for stærk Degeneration. Endoplasmaomraaderne er store, vacuoliserede og Kærnerne er smaa, skrumpne og pyknotiske. Der ses overalt langs Randen af denne Brusk livlig Nedbrydning, idet Blastemtappe og Kapillærslynger vokser ind og fortrænger de degenererede Endoplasmaomraader; denne Nedbrydning sker meget uregelmæssigt og er derfor yderst forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. De osteoide Bjælker indeholder i Nærheden af denne Randzone flere Steder Rester af Bruskexoplasma. Der forekommer i Brusken (i Præparater fra Dyr Nr. D 14 og D 15) en Del Steder, hvor Endoplasmaet har kondenseret sig omkring Kærnen og derved faaet et stjerneformet Udseende med Udløbere; der ses her aflejret Collagen i Endoplasmaet i et perifert, bredt Stykke, der da delvis er gaaet over i Exoplasma. Endoplasmaanastomoser iagttages ikke. I Bruskexoplasmaet findes disse Steder en Del Kalk.

Nogen homogen Forkalkning kan man ikke paavise i de osteoide Bjælker; ganske enkelte Bjælker udviser i deres centrale Partier en ubetydelig Forkalkning, men Bjælkerne er som Helhed ganske uforkalkede.

Fracturendernes oprindelige Knoglevæv er i det yderste Stykke necrotisk med Kærner, der ikke er modtagelige for Farvning. Man kan her iagttage Udskæringer af meget forskellig Dybde, der reducerer Corticalis stærkt, idet de sine Steder endog strækker sig igennem hele dennes Tykkelse. I disse Udskæringer ligger nydannet, uforkalket osteoidt Væv lige op til det oprindelige, der nu er necrotisk. Collagenet i Fracturenderne er daarligt, inhomogent, pletvis ganske forsvundet, ligesom Kalkindholdet her pletvis er ringere end normalt.

Dyr Nr. D 18. Rachitisk. Forperiode 28 Dage. Dræbt 35 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en stadig ret betydelig Callusfortykkelse af blød, bruskagtig Konsistens; der er en Del fjedrende Mobilitet paa Fracturstedet.

Man iagttager ved Mikroskopien dels den periostale Callusfortykkelse, der bestaar af osteoide Bjælker og Brusk, dels en Callus, der ligger i Marvhulen, og som udelukkende bestaar af osteoidt Væv, der lukker Marvhulen paa et ret langt Stykke. Endelig finder man de Haverske Kanaler i Fracturstedets Nærhed fyldte med osteoidt Væv, i hvis centrale Partier man kan paavise Kar; de Haverske Kanaler her er iøvrigt videre end normalt.

De osteoide Bjælker er store, brede og plumpe. Deres Endoplasmaomraader er smaa og spredte med Udløbere i Primitivkanaler, og deres Exoplasma er svarende hertil rigeligt ligesom i det normale Knoglevæv. De primære Marvrum er smaa og indeholder Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv med rig Vascularisation. Osteoblastemet er som Helhed veludviklet, omend noget uensartet; man kan spredt i Callus paavise en Del Resorptionslakuner, der dog navnlig lokaliserer sig til Callusmassens Periferi.

Brusken udgør et ganske lille Parti, der ligger udfor selve Fracturlinien; det drejer sig om en traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin. Den er Sæde for meget stærke Degenerationsfænomener med store, klare, vacuoliserede Endoplasmaomraader, i hvilke man finder smaa, pyknotiske Kærner. Brusken er overalt langs Randen i livlig Nedbrydning, idet Blastemtappe og Kapillærslynger vokser ind og fortrænger Endoplasmaomraaderne; denne Indvækst sker meget uregelmæssigt og er derfor meget forskellig fremskreden de forskellige Steder. Langs denne Randzone af Brusken paavises desuden en Del osteoide Bjælker, i hvis centrale Partier man kan iagttage Rester af Bruskexoplasma.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er yderst spredte og sparsomme, kun ganske enkelte Bjælker udviser centralt pletvis Forkalkning; som Helhed er det osteoide Væv imidlertid ganske uforkalket.

Fracturendernes Knoglevæv er necrotisk i det yderste Stykke imod Fracturlinien. Der forekommer her store Partier, der er erstattede af nydannet osteoidt Væv, som ligger lige op til det necrotiske i store Fordybninger ind i den oprindelige Corticalis; disse Fordybninger strækker sig mange Steder igennem hele dennes Tykkelse. I det necrotiske Parti er Collagenet mange Steder inhomogent, det ses her at være i Opløsning med Fibriller, der er i kornet Henfald; pletvis er det endog ganske forsvundet. Kalkindholdet i disse necrotiske Corticalispartier er ligeledes yderst ringe.

Dyr Nr. D 19, D 20, D 21. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. Dræbte 40 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en betydelig Callusfortykkelse af blød, bruskagtig Konsistens; der er stadig en fjedrende Bevægelighed paa Fracturstedet.

Der paavises ved Mikroskopien en Callusmasse af betydelig Størrelse, der ligger saavel periostalt som i Marvhulen, som den aflukker paa et langt Stykke. Hele Callusmassen er bygget af osteoide Bjælker, og i de, forøvrigt meget vide, Haverske Kanaler i Fracturstedets Nærhed findes osteoidt Væv, i hvis Midte forløber Kar.

De osteoide Bjælker er overordentlig brede og indeslutter Marvrum, der er saa smaa, at hele Callus nærmest faar Udseendet som en massiv Masse, bestaaende af osteoidt Væv. Endoplasmaomraaderne i denne osteoide Masse er som i normalt Knoglevæv smaa, spredte og sparsomme og anastomoserer igennem Primitivkanaler; Exoplasmaet er svarende hertil rigeligt. I de meget smaa primære Marvrum findes Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vascullariseret; de osteoide Bjælker er næsten overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem, der dog sine Steder er noget mere sparsomt. Der findes spredt, dog nærmest i Callusmassens Periferi, enkelte Resorptionslakuner.

Der forekommer ingen Brusk i Callus, men lige udfor Fracturlinien kan man paavise en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma. Der findes tillige en Del Steder (i Præparatet fra Dyr Nr. D 19), hvor man ikke kan benævne Vævet Brusk, da der i Endoplasmaet findes aflejret concentriske Ringe af Collagen i et perifert bredt Stykke, der da delvis gaar over i Exoplasma; Endoplasmaet faar her en uregelmæssig Stjerneform med Udløbere, men Endoplasmaanastomoser kan dog ikke iagttages; bortset herfra ligner Vævet imidlertid mest Knoglevæv. I Exoplasmaet findes her en Del Aflejring af Kalk.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er stadig yderst spredte og sparsomme; der findes kun ganske enkelte Bjælker, i hvis centrale Partier man kan paavise sparsomme Kalkudfældninger; som Helhed er hele den osteoide Callusmasse ganske uforkalket.

Knoglevævet er i Fracturendernes yderste Partier necrotisk, og de necrotiske Partier er i stor Udstrækning erstattet af nydannet osteoidt Væv, der i dybe Udskæringer lægger sig lige op til det oprindelige, idet det sine Steder endog indtager hele Corticalis' Bredde. Collagenet i det necrotiske Knoglevæv viser flere Steder en inhomogen Struktur, er pletvis endog ganske forsvundet; ogsaa Kalkindholdet i disse necrotiske Omraader er ringere end normalt.

Dyr Nr. D 22, D 23, D 24, D 25, D 26, D 27, D 28, D 29. Rachitiske. Forperiode 28 Dage. D 22 og D 23 dræbte 45 Dage, de øvrige 50 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ret betydelig Callusfortykkelse, hvis Konsistens nu er en Ubetydelighed fastere end paa de tidligere Stadier. Mobiliteten paa Fracturstedet er ogsaa aftaget noget, men der er dog stadig en meget betydelig fjedrende Bevægelighed.

Man kan ved Mikroskopien paavise en Callus, der ligger saavel periostalt som i Marvhulen, der derved lukkes paa et langt Stykke udimod Fracturlinien. I Nærheden af Fracturstedet findes de meget vide Haverske Kanaler fyldte med osteoidt Væv, i hvis Midte forløber Kar. Saavel den periostale Callus som den Del, der ligger i Marvhulen, bestaar udelukkende af osteoide Bjælker, der er saa svære og saa tætliggende, at Callus næsten udgør en homogen Masse, hvori findes meget smaa og spredte primære Marvrum, i hvilke man finder rigt vascullariseret Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv.

De osteoide Bjælker er bygget som normalt Knoglevæv med rigeligt Exoplasma og spredte sparsomme Endoplasmagebeter. Der forekommer en Del Steder i Callus et veludviklet Osteoblastem, men mange Steder kan et saadant overhovedet ikke paavises. Der forekommer enkelte Resorptionslakuner, der navnlig lokaliserer sig til Callusgebetets Periferi.

Der findes ingen Brusk i Callus, og der paavises heller ingen ufærdige osteoide Bjælker indeholdende Bruskexoplasma. Derimod findes et Par enkelte Steder (Præparatet fra Dyr

Nr. D 26 og D 29) i det nydannede Væv, hvor dette ikke er bygget som normalt osteoidt Væv, idet der ikke kan paavises Anastomoser imellem de enkelte Endoplasmaomraader, selvom disse har uregelmæssig Stjerneform. Omkring det kondenserede Endoplasma findes, hvor dette til Dels gaar over i Exoplasma, concentriske Aflejringer af Collagen.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er lidt mere fremskredne end paa de tidligere Stadier; der findes enkelte Bjælker, i hvis centrale Partier man kan paavise Forkalkninger, men Callusmasserne bestaar dog overvejende af uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes oprindelige Corticalis, der er necrotisk, er nu mange Steder ganske substitueret af ovenfor beskrevne nydannede osteoide Væv; der resterer af den gamle Knogles yderste Stykke kun en tynd Bræmme, der endog sine Steder er ganske forsvundet. Paa de Steder, hvor den endnu findes, er der Tegn til Opløsning i Collagenet, idet mange af Fibrillerne er i kornet Henfald, Collagenet pletvis endog ganske borte, ligesom Kalkindholdet disse Steder er yderst ringe.

DISKUSSION

Idet vi nu gaar over til at se paa Sectionsfundene ved den ukomplicerede Fibulafractur hos den rachitiske Rotte, ser vi straks, at Indledningsstadiet ligesom hos den normale Rotte domineres af den ved Traumet fremkomne Blødning; det Hæmatom, vi saaledes paaviser omkring og imellem Fracturenderne, resorberes imidlertid ogsaa hos den rachitiske Rotte med en saa betydelig Hurtighed, at vi efter første Stadium af Fracturhelingen (4 Dages Forløb) ikke længere makroskopisk kan erkende dets Tilstedeværelse. Der findes paa dette Tidspunkt omkring Fracturstedet en blød Fortykkelse, der holder Fracturenderne sammen; denne Callusfortykkelse tiltager derefter stærkt, saaledes at dens Størrelse allerede efter 10 Dages Forløb betydeligt overskrider Callusmassens Størrelse hos normale Dyr paa tilsvarende Tidspunkt (Fig. 66); først fra 30te Dag efter Operationen kan man spore en ganske ubetydelig Aftagen i Callusmassens Størrelse, selvom den vedbliver at have et betydeligt større Omfang end hos de tilsvarende normale Dyr (Fig. 65—67—68). Foruden det, at Callus har et saa betydelig større Omfang end normalt, kan man paavise, at dens Konsistens forbliver ret blød, bruskagtig, saaledes at den let lader sig gennemskære med en Kniv; i Løbet af det sidste Stadium, jeg har iagttaget af Fracturhelingen, bliver Konsistensen dog en Ubetydelighed fastere. Mobiliteten paa Fracturstedet er vedblivende betydelig større end hos de tilsvarende normale Dyr; man kan saaledes stedse i Løbet af de første 50 Dage efter Læsionen erkende en tydelig Fjedren paa Fracturstedet, og der findes tillige her en meget betydelig Elasticitet, idet Knoglen ikke brækker, selv om man foretager ret betydelige Mobilitetsforsøg.

Det er ikke lykkedes mig i Litteraturen nogetsteds at finde en Paapegen af det Forhold, at Callusmassens Konsistens ved Rachitis forbliver bruskagtig, ligesaalidt som det noget Steds omtales, at Callus er af større Omfang end normalt. *Roegholt* skriver endog, at den følelige Callus hos Rachitisdyrene ikke er større end normalt. *Erdheim* og *Roegholt* omtaler begge den stærkere Bevægelighed paa Fracturstedet hos de rachitiske Dyr; denne større Mobilitet beror efter *Erdheim* ikke paa manglende Evne til Vævsnydannelse og dermed følgende mangelfuld Callusproduktion, men derpaa, at den dannede Callus paa Grund af Kalkmangel holder sig længere mobil. Endelig maa anføres, at *Leriche & Policard* har skrevet, at det er velkendt, at Fracturer hos rachitiske Individer heler med en meget haard og tæt Callus.*)

Gaar vi nu over til at betragte det mikroskopiske Billede af Fracturhelingen hos det rachitiske Dyr, ser vi ogsaa her umiddelbart efter Læsionen et Hæmatom saavel omkring Fracturstedet, som imellem Fracturenderne og i det yderste Stykke af Marvhulen; allerede efter 4 Dages Forløb er dette Hæmatom bortskaffet, saaledes at man nu heller ikke mikroskopisk kan paavise dets Tilstedeværelse. Samtidig med, at dette Hæmatom skaffes bort, kan man paavise, at der, ogsaa hos det rachitiske Dyr, indfinder sig Reaktioner paa de Steder, hvorfra Regenerationen normalt udgaar, nemlig fra Periostets Cambiumlag, Endostet og Marven i det yderste Stykke udimod Fracturlinien.

Disse Reaktioner indledes med en voldsom Hyperæmi de nævnte Steder; derpaa følger de øvrige Betændelsesprocesser, der fører til Dannelsen af et overordentligt rigt vaskulariseret Granulationsvæv, der forener Fragmina, idet det findes dels som en Kappe imellem Knoglen og Periostets Adventitia, dels i Marvhulen, som det lukker af udimod Fracturlinien. De periostale Reaktioner strækker sig langt længere bort paa begge Sider af Fracturlinien end de i Marven forekommende, idet disse sidste kun medinddrager et ret smalt Bælte. De periostale Reaktioner naar hos de rachitiske Rotter lige saa vel som hos de normale stedse deres største Udstrækning i Nærheden af Fracturstedet, idet de som en tenformet Fortykkelse taber sig paa begge Sider af dette; paa de senere Stadier kan man imidlertid paavise en »periostal Fjernreaktion«, idet det mest udviklede Callusvæv findes

*) *Leriche, R., & Policard, A.:* Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os. Paris 1926, p. 145.

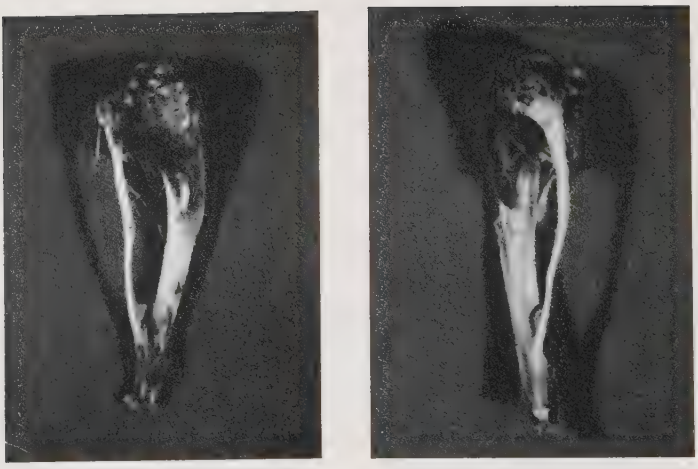


Fig. 65.

Helet Fractur paa Fibula hos Rotte, der før Operationen har været paa rachitogen Kost og derefter har faaet sufficiente Tillæg af Ergosterol, 45 Dage efter Operationen (til Sammenligning med Fig. 66, 67 og 68).

Dyr Nr. D 39.

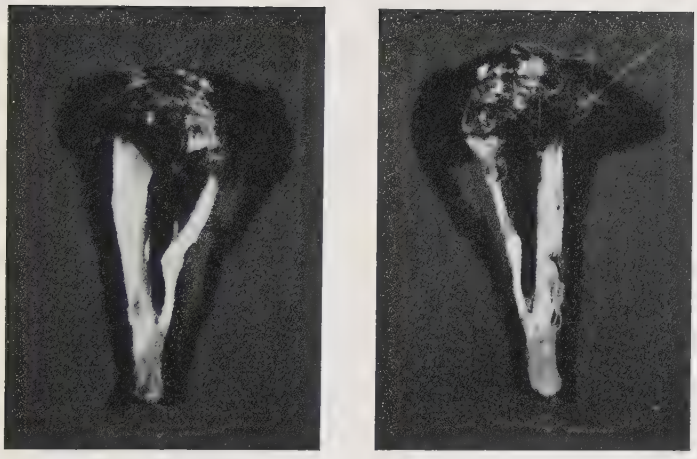


Fig. 66.

Callusfortykkelse hos rachitisk Rotte 30 Dage efter Operationen.

Fig. 67.

Callusmasse hos rachitisk Rotte 35 Dage efter Operationen.

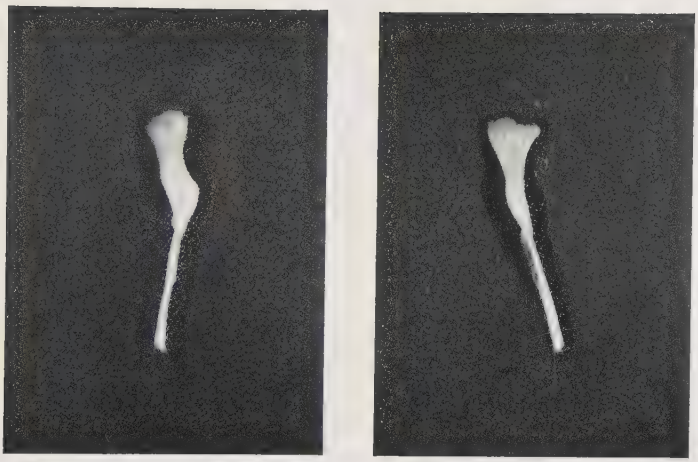


Fig. 68.

Callusfortykkelse hos rachitisk Rotte 45 Dage efter Operationen.

paa de Steder, der ligger fjernest fra selve Fracturlinien (»bruchspaltfern« *Wehner*).

Det Granulationsvæv, der saaledes er dannet i Periost, Endost og Marv, er — ligesom hos de normale Dyr — meget rigt paa collagene Fibriller. Endoplasmagebeter fra det udifferentierede Væv har uddifferentieret sig til Osteoblastem, i hvis Exoplasma Collagenet aflejres som fine Bundter, der indeslutter andre af Granulationsvævets Endoplasmaomraader (Fig. 69), medens Bundternes yderste Ender som en Kost taber sig i det udifferentierede Bindevæv; der er altsaa her Tale om en direkte Forbening. Foruden denne direkte Ossification kan man tillige paavise en Omdannelse af en Del af det udifferentierede Bindevæv til Brusk, der derefter omdannes videre. Der er altsaa ogsaa hos det rachitiske Dyr Tale om i alt Fald to ganske forskellige sideløbende Processer i Fracturhelingen.

Ved den direkte Forbeningsproces omdannes de collagene Bundter til osteoide Bjælker. Disse osteoide Bjælker udvikler sig hos det rachitiske Dyr med en overordentlig Hast, saaledes at der ikke alene dannes en Callusfortykkelse, der i Dimensioner langt overgaar det normale, saaledes som det allerede blev paavist ved Sectionen, men i hvilken de enkelte Bjælker tillige er meget bredere og plumpere end normalt, og Marvrummene mellem Bjælkerne da tilsvarende smaa (Fig. 70).

Bruskdannelsen begynder omkring 4de Dag efter Læsionen paa den Maade, at Endoplasmaomraaderne i Granulationsvævet udfor Fracturlinien tiltager i Størrelse og lægger sig tæt op til hinanden, medens Endoplasmaudløberne bliver tykkere og kortere og efterhaanden smelter sammen med Exoplasmaet, saaledes at dette sammen med Udløberne danner en homogen Masse, i hvilken de isolerede Endoplasmagebeter ligger (Chondroid). I Exoplasmaet aflejres Collagen i sparsom Mængde og derefter store Masser Chondrin (traadfattig Brusk, *Häggqvist*). Brusken dannes altsaa hos den rachitiske Organisme i Realiteten paa samme Maade som hos den normale, men den dannes i langt større Mængder, saaledes at den paa et vist Tidspunkt (14de—22de Dag) hos det rachitiske Dyr næsten ganske behersker det morphologiske Billede af Fracturhelingen. Dette er ganske i Modstrid med *Erdheims* Resultater, idet denne Forsker iagttog en langt ringere Mængde Brusk i Callus hos det rachitiske Dyr end hos det normale; han anførte, at Grunden hertil maa være den ved Rachitis »verringerte

Reibung« af Fragmina; dette er sikkert ikke rigtigt, den ringe Mængde Brusk i Callus beror muligvis derpaa, at *Erdheims* Rachitis blev fremkaldt ved en Diæt, der manglede baade A- og D-Vitamin, og i hvilken desuden det indbyrdes Mængdeforhold af Kostens Salte maa formodes at have været uheldigt.

Disse store Mængder Brusk undergaar derefter ligesom hos de normale Dyr en stærk Degeneration, ved hvilken de enkelte Endoplasmagebeter bliver store, klare, vacuoliserede med skrumpne, pyknotiske Kærner; de Aflejringer af Kalk, vi ved den normale Fracturheling paa dette Tidspunkt kunde iagttage i Exoplasmaet (provisorisk Forkalkning), kan man praktisk talt ikke paavise hos de rachitiske Dyr, idet de Kalkudfældninger, som vi her kan erkende, er yderst spredte og sparsomme. Den degenererede Brusk nedbrydes paa sædvanlig Maade af Blastemtappe, der sammen med Kapillærslynger destruerer Exoplasmaet, trænger ind i Endoplasmagebeterne, fortrænger disse og udfylder det Rum, de har indtaget (Fig. 71). En Del af Tappene uddifferentierer derefter Osteoblastem langs Væggen af den i Brusken fremkomne Lakune, og dette Osteoblastem danner derpaa osteoidt Væv udenpaa Resterne af Bruskexoplasmaet, idet der mellem Osteoblastemets enkelte Endoplasmagebeter aflejres Collagen. Hele den meget betydelige Mængde Brusk nedbrydes paa denne Maade, saaledes at man efter 35 Dages Forløb ikke længere kan paavise Brusk i Callus. Ved denne enchondrale Ossification dannes nu en stor Mængde osteoide Bjælker, der, ligesom de ved den direkte Forbening dannede, udmærker sig ved deres store Bredde, hvorved ogsaa Marvrummene relativt bliver meget smaa.

En Metaplasi, hvorved »Bruskcellerne« bliver mindre, antager polygonal Form, liggende i en homogen »Grundsubstans« og til sidst paa denne Maade direkte omdannes til »Knogleceller«, har jo i Litteraturen i Tidens Løb spillet en stor Rolle for Knogledannelsen i den rachitiske Organisme; Metaplasien blev ved Rachitis først iagttaget af *Guérin* og *Heinrich Müller,* senere anerkendt af *Kölliker* og *Strelzoff,* hvilken sidste endog saa Aarsagen til alle Forandringerne ved Rachitis i en Erstatning af den normale neoplastiske Knogledannelse med en metaplastisk; *von Recklinghausen**) endelig benævnede det ved Metaplasi opstaaede osteoide Væv »Chondroosteoid«. *Pommer* drog derimod

*) *Recklinghausen, Friedrich von:* Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena 1910, p. 178; 227.

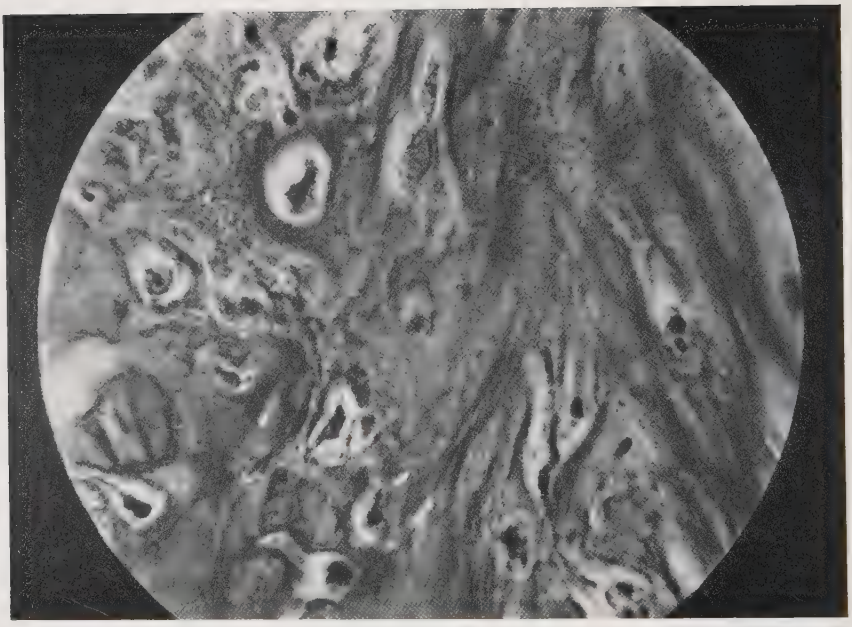


Fig. 69.

Direkte Ossification i Callus hos rachitisk Rotte 10 Dage efter Operationen.

C. B. Collagene Bundter.

E. Endoplasmagebet, der indesluttes i det collagene Bundt.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

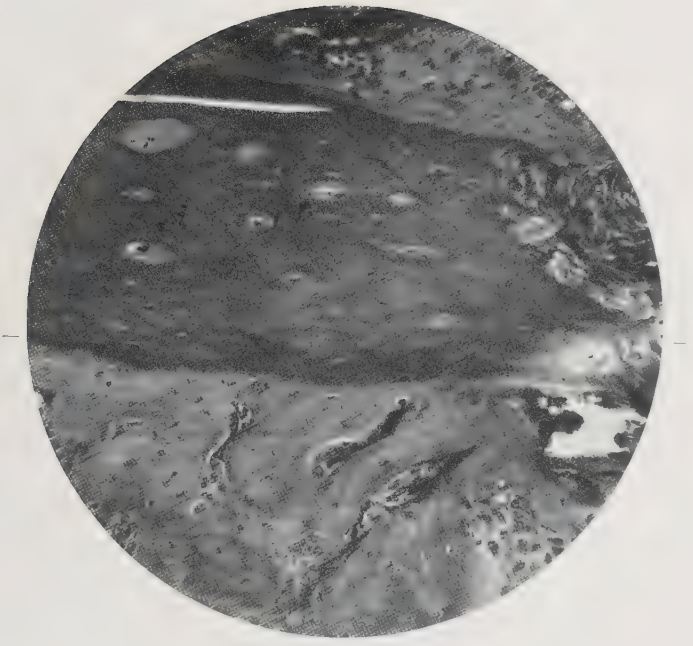


Fig. 70.

Resorptionsfænomener i endnu vital Knogleende hos rachitisk Rotte 7 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig Corticalis, der endnu har bevaret sin Vitalitet.
R. Resorptionslakuner langs den frie Knogleende.
O. B. Callus af uforkalkede osteoide Bjælker.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

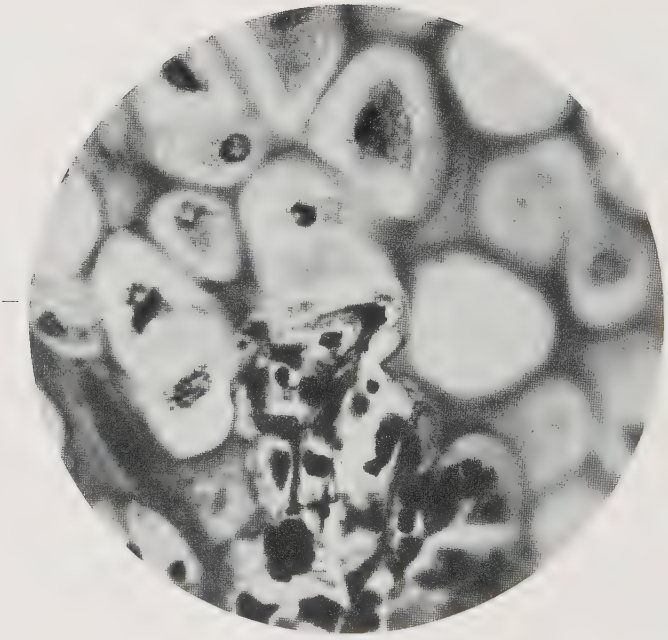


Fig. 71.

Enchondral Ossification i Callus hos rachitisk Rotte 18 Dage efter Operationen.

D. B. Traadfattig degenereret Brusk.
Bl. Blastemtap, med rigelige Kapillærer.
O. Osteoblastem.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

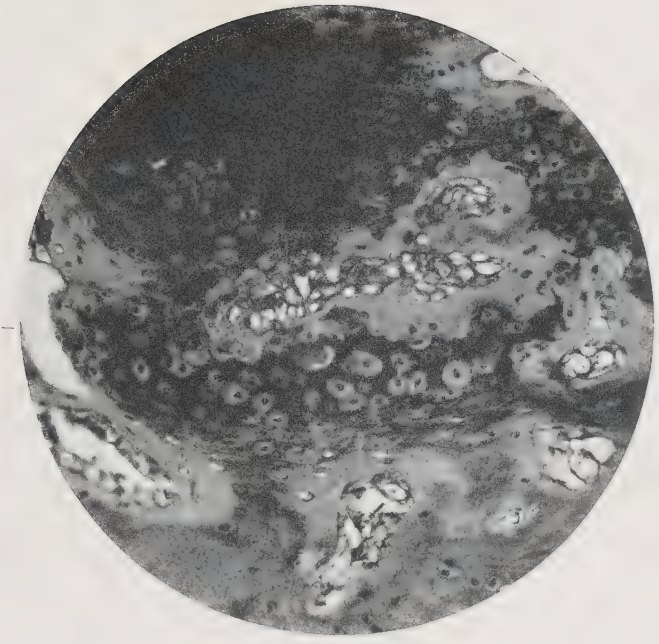


Fig. 72.

Osteoide Bjælker og Brusk i Callus hos rachitisk Rotte 40 Dage efter Operationen.

F. Sparsomme Forkalkninger i det nydannede osteoide Væv.
M. Bruskendoplasma under metaplastisk Omdannelse.
C. Bruskendoplasmagebeter med Collagenaflejring i de lyse Partier og Koncentrering af Endoplasma omkring Kærnen.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

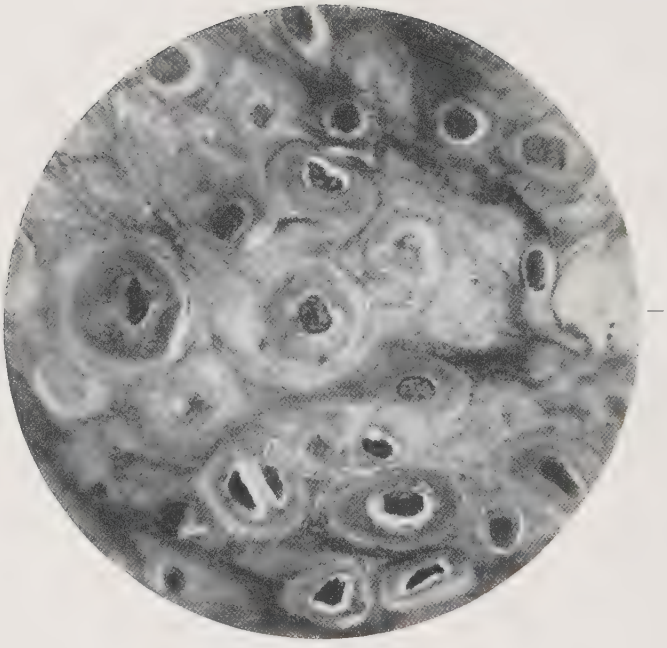


Fig. 73.

Samme Præparat som Fig. 72.

Brusk i Callus hos rachitisk Rotte 40 Dage efter Operationen.

C. Bruskendoplasma under metaplastisk Omdannelse med Collagenaflejring concentrisk omkring Kærnen. Endoplasmaet antager Stjerneform indenfor dette collagene Parti, der overgaar til Exoplasma.

Be. Bruskexoplasma.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

Metaplasiens Værdi stærkt i Tvivl, og *Schmorl* [258] benægtede ganske dens Existens. At en saadan Metaplasi hos de rachitiske Dyr skulde spille en dominerende Rolle ved Knogleudviklingen fra den chondroide Callus, maa jeg benægte; derimod har jeg i 6 af mine Præparater (No. D 13 — D 14 — D 15 — D 19 — D 26 — D 29) iagttaget en ejendommelig Omdannelse af Brusken, en Omdannelse der kan tolkes som en metaplastisk Omdannelse. I Brusken, hvis Exoplasma her er ret stærkt forkalket, og hvor Endoplasmagebeterne er store og rundagtige, kan man se, at Endoplasmaets perifere Dele overgaar til en lys homogen Exoplasma, i hvilken foregaar en concentrisk Aflejring af Collagen, medens den centrale Del af Endoplasmaomraadet antager en uregelmæssig Stjerneform; nogen Uddannelse af Primitivkanaler og Anastomoser mellem de enkelte Endoplasmaomraader har jeg dog ikke kunnet iagttage (Fig. 72—73). Det synes mig derfor omtvisteligt, hvorvidt et fuldt uddifferentieret Knoglevæv kan dannes paa denne Maade; Udviklingen synes mig snarere at maatte opfattes som et Forsøg paa at danne Knoglevæv, et Forsøg, der dog ikke lykkes fuldt ud.

Ogsaa ved den enchondrale Ossification i Callus kan man paavise det Fænomen, at den Brusk, der nedbrydes af Blastemtappene, ikke — eller kun yderst sparsomt — indeholder Kalk. Denne Kalkfattigdom er for Epiphysens Vedkommende først beskrevet af *Heinrich Müller* og omtales for Fracturcallus' Vedkommende af *Erdheim.* Endelig ses den Blastemtap, der virker ved Nedbrydningen af Brusken i Callus, at være særdeles stor og karrig, maaske i noget højere Grad end hos de normale Dyr. Det, at de indvoksende Kapillærslynger ved den enchondrale Forbening i Epiphyserne hos de rachitiske Dyr er særlig store og tætliggende, er et velkendt Fænomen (*Virchow* [292], *v. Recklinghausen*), men at det ogsaa er Tilfældet ved Forbeningen i Callus er det ikke lykkedes mig at finde omtalt i Litteraturen, ligesaalidt som den hermed følgende biologiske Ejendommelighed hos den rachitiske Organisme, idet Callus her gennemgaaende er langt rigere paa Kapillærer end normalt.

Den i Marvhulen forekommende Callus er udelukkende opstaaet ved direkte Forbening; Brusk dannes ikke i Marvhulen. Medens denne Callus hos det normale Dyr relativt kun forekommer i meget sparsomme Mængder, findes imidlertid hos det rachitiske Dyr en saa betydelig Callusmængde i Marvhulen, at de osteoide Bjælker her paa

det nærmeste udgør en compact Masse bestaaende af osteoidt Væv. Ogsaa de Haverske Kanaler i Fracturliniens Omegn er fyldte med et saadant nydannet osteoidt Væv; i Midten af denne osteoide Masse i de Haverske Kanaler ses at forløbe Kar. Det, at disse Haverske Kanaler ses videre end normalt, maa antages at bero paa, at der langs Væggene er foregaaet Opløsningsprocesser, inden Aflejringen af osteoidt Væv fandt Sted. Ifølge *Erdheims* Forsøg er den endostale Callus meget usikker i sin Udvikling, idet den nogle Gange forekommer meget sparsomt, andre Gange i Mængder, der langt overstiger det normale. I Modsætning hertil kan jeg altsaa i mine Præparater paavise, at den i Marven forekommende Callus konstant er langt stærkere udviklet end normalt.

Vi saa i de mikroskopiske Præparater, at Kalkindholdet i Callus er langt ringere hos de rachitiske Dyr end hos de normale, først 22—26 Dage efter Operationen er det muligt centralt i enkelte af de osteoide Bjælker at paavise en yderst sparsom Forkalkning (Fig. 74—75). I denne mangelfulde Evne til at optage og binde Kalk maa vi se Grunden til den bruskagtige Konsistens, som Callus vedblivende har; det, at Callusmassen forbliver stærkt elastisk, beror paa, at Collagenindholdet i det osteoide Væv ikke er ringere i den rachitiske Organisme end i den normale.

Der ses altsaa i første Linie ved Fracturhelingen hos den rachitiske Organisme en Hyperproduktion af Brusk og af osteoidt Væv. Hvorvidt en saadan Hyperproduktion af Brusk er typisk for den enchondrale Forbening i Epiphyserne hos den rachitiske Organisme, har været underkastet Diskussion; den i Epiphyserne forekommende brede »Bruskvækstzone« har af nogle været opfattet som fremkommet ved en virkelig Hyperproduktion (*Virchow*[292], *Kassowitz*[140]), medens den af andre (*Heubner, Schmorl*[258-259]) menes at bero derpaa, at den dannede Brusks Omdannelse til Knogle er forsinket; Brusken bliver ved denne Forsinkelse staaende paa et Stadium af lavere Differentiation, men om nogen virkelig Hyperproduktion skulde der altsaa ifølge disse Forskeres Mening ikke være Tale. Hyperproduktion af osteoidt Væv er jo et almindeligt Fænomen ved i alt Fald en vis Form af Rachitis, hvor den følges med forøgede osteogenetiske Egenskaber i Periost og Endost; *v. Recklinghausen**) kaldte den Form, hvor disse

*) *Recklinghausen, Friedrich von:* Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena 1910, p. 213; 371.

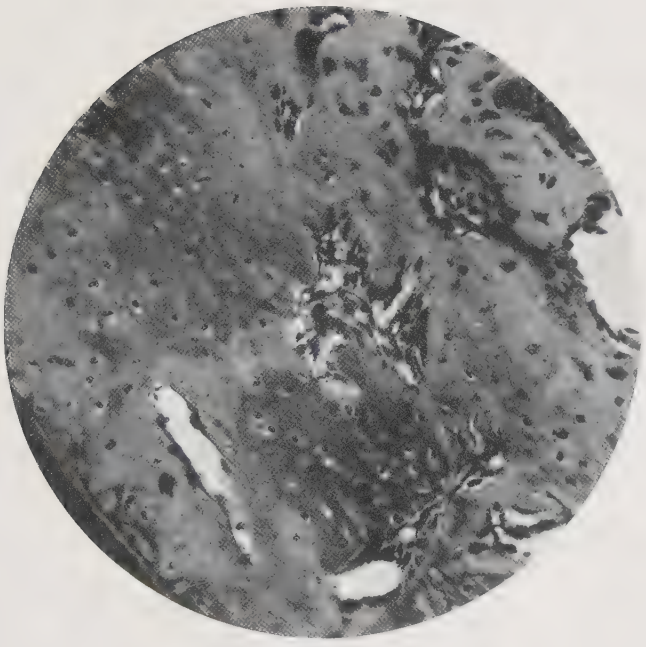


Fig. 74.

Samme Præparat som Fig. 70.

Osteoide Bjælker med meget spredte Forkalkninger i Callus hos rachitisk Rotte 7 Dage efter Operationen.

O. Osteoblastem.
O. V. Osteoidt Væv.
F. Forkalkninger.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

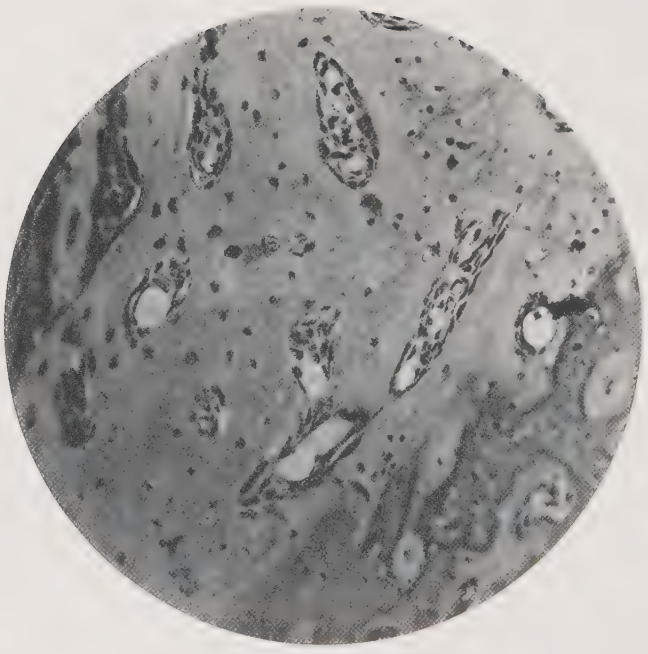


Fig. 75.

Osteoide Bjælker i Callus hos rachitisk Rotte 18 Dage efter Operationen.

O. B. Svære, plumpe osteoide Bjælker.
O. Osteoblastem.
F. Sparsomme Forkalkninger.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

Egenskaber er de dominerende, for den hyperplastiske Form; denne Forsker iagttog ved en saadan hyperplastisk Rachitis Dannelsen af et ret haardt, lidt porøst osteoidt Væv, som han benævnede »Sklerosteoid« eller »Callusosteoid« navnlig paa Steder, hvor der fandtes Infractioner eller Fracturer, og her overskrider de langt Udbredelsen af Callus ved Fracturer iøvrigt.

Den anden Hovedegenskab ved den rachitiske Fracturcallus, — den manglende Evne til at optage Kalk i det nydannede osteoide Væv — er som bekendt ligeledes en af Rachitens Kardinalegenskaber. Denne Ejendommelighed betinger de rachitiske Knoglers Blødhed, en Egenskab ved Knoglerne som Sygdommens klassiske Beskriver *Glisson* ikke havde Øjet aabent for, idet han mente, at de rachitiske Deformiteter skyldtes en skæv og uregelmæssig Tilvækst. *Virchow* [292] vilde med Betegnelsen »Osteoid« udtrykke, at det nydannede Væv kun behøvede at optage Kalk for at blive normalt Knoglevæv. *Pommer* mente endog dels i det nydannede osteoide Vævs mangelfulde Evne til at optage Kalk, dels i mekaniske Forhold at se Aarsagerne til alle Forandringerne i de rachitiske Knogler. Hverken *Virchow* [292], *Pommer* eller *Schmorl* [259] anerkendte, i Modsætning til *v. Recklinghausen,* nogen pathologisk Afkalkning af allerede forkalket Knoglevæv, idet de var af den Opfattelse, at de rachitiske Knoglers Blødhed beror derpaa, at den fysiologiske Nedbrydning af det kalkholdige Knoglevæv efterfølges af en Erstatning med osteoidt Væv, der ikke er i Stand til at optage og binde Kalk og derved opnaa Knoglevævets naturlige Fasthed. Hvad specielt Forkalkninger i det osteoide Væv i Callus angaar, har *Erdheim* iagttaget en vis omvendt Proportionalitet mellem Rachitens Gravitet og Kalkaflejringernes Intensitet og Extensitet, den sidste maalt som Forholdet mellem Bredden af det centrale forkalkede Parti i Bjælken og Bredden af den dette beklædende osteoide Søm. *H. A. Harris* [104] er af den Opfattelse, at Forandringerne ved det rachitiske Billede af Knoglevæksten ikke udelukkende skyldes bristende Forkalkninger i den prolifererende Brusk, hvilket han har udtrykt paa følgende Maade: »It must be emphasized that the calcification of the redundant cartilage by the action of vitamin D does not in itself constitute a cure of rickets. It is only when normal bone formation is guaranteed by fully differentiated osteoblasts that rickets undergoes healing«.*) *M. B. Schmidt* mener noget lignende, idet han

*) *Harris, H. A.:* Bone Growth in Health and Disease. Lond. 1933, p. 96.

skriver, at Rachitis' anatomiske Ejendommeligheder ikke udelukkende bestaar i en Kalkfattigdom i Skelettet; det drejer sig derimod om Foreteelser af mangeartet Natur med komplicerede Ossificationsforstyrrelser og regressive Forandringer, ved hvilke Vævenes Evne til at binde Kalk desuden er nedsat.*)

Den manglende Forkalkning af de osteoide Bjælker i Callus maa sikkert tænkes at være Aarsag til den tidligere nævnte voldsomme Hyperproduktion af dette osteoide Væv, idet Forbeningen af en osteoid Bjælke maa tænkes at forhindre dens Hypertrofi. Man maa nemlig erindre, at de først dannede osteoide Bjælker ikke besidder den mekaniske Modstandskraft, som en normalt forkalket Benbjælke af samme Tykkelse. De mekaniske Kræfter fortsætter derfor ogsaa efter Dannelsen af en saadan Bjælke at udøve deres formative Paavirkning, hvilket maa føre til yderligere Aflejring af Osteoid. Denne Aflejring maa foregaa, til der er skabt Ligevægt mellem den osteoide Bjælkes Modstandskraft og de mekaniske Kræfter; dette forklarer i og for sig den mægtige Hyperproduktion af de osteoide Bjælker og dermed ogsaa Callushypertrofien. Jeg maa altsaa i denne Henseende ganske slutte mig til *Pommers, Loosers* [164] og *Schmorls* [259] Opfattelse, der af denne sidste er udtrykt paa følgende Maade: »Der Verlust an Festigkeit, den das rachitische Knochensystem durch Schwund der unter normalen Verhältnissen in einer relativ geringen, aber den mechanischen Anforderungen durchaus entsprechenden Menge vorhandenen, festen, kalkhaltigen Knochengewebes erleidet, wird ersetzt durch Massenproduktion eines minderwertigen, kalklosen Gewebes«**). Den ligeledes tidligere omtalte Kapillærrigdom i Callus hos de rachitiske Dyr følger ganske naturligt med Hyperproduktionen af osteoidt Væv, idet man, som ligeledes anført af *Schmorl* [259], altid finder Hyperæmi paa Steder, hvor der foregaar en rigelig Vævsnydannelse. Man maa ikke, saaledes som *Kassowitz* [140] gjorde det, tage den Hyperæmi, man finder i Marven hos de rachitiske Dyr, til Indtægt for den Opfattelse, at Betændelsesprocesser spiller Hovedrollen ved Opstaaelsen af Rachitis.

Mine histologiske Fund staar i afgjort Modstrid med de, der blev gjort af *Collazo, Rubino & Varela-Fuentes* [53], idet disse Forskere hos rachitiske Rotter (i Mørke paa Mac Collums Fødeblanding 3143)

*) *Schmidt, M. B.:* Rachitis und Osteomalazie *i* Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg. von. F. Henke und. O. Lubarsch. Bd. 9, I. Berl. 1929, p. 102.
) *Schmorl, G.:* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. **4. 1909, p. 413.

iagttog en Fremhersken af det embryonale Bindevæv, der derefter omdannes til fibrøst Væv.

Hvad angaar Knoglesubstansen i Fracturenderne, ser man, at den ogsaa hos de rachitiske Dyr undergaar en Necrose paa samme Maade som hos de normale. Allerede 4 Dage efter Fracturens Fremkomst kan man paavise en Optræden af talrige Resorptionslakuner langs de endnu vitale Steder af Fracturenderne og i de Haverske Kanaler svarende hertil. I Exoplasmaet i denne necrotiske Corticalis findes senere Tegn paa, at Collagenet er i Opløsning, idet dets Fibriller kan isoleres fra hinanden og flere Steder kommer i kornet Henfald; efterhaanden forsvinder Collagenet og Kalken pletvis fuldstændigt i de endnu persisterende Rester af Corticalis (»intracorticalt Henfald af dødt Knoglevæv«). Samtidig reduceres Corticalis meget betydeligt i Størrelse af Defekter, der efterhaanden trænger igennem hele dens Tykkelse; derved opstaar Lakuner, fyldte med stærkt vaskulariseret, udifferentieret Bindevæv. Langs Lakunens Vægge uddifferentieres Osteoblastem, fra hvilket der nydannes osteoidt Væv i Defekterne (Fig. 76). Heller ikke dette osteoide Væv formaar — ligesaalidt som de osteoide Bjælker i Callus — at optage og binde Kalk; det nydannede Væv, vi saaledes hos den rachitiske Organisme finder i disse dybe Udskæringer liggende lige op til Knoglevævet i den oprindelige, nu necrotiske Corticalis, er altsaa uforkalket, osteoidt Væv. Erstatningen af den oprindelige Knogle foregaar altsaa ligeledes hos rachitiske Dyr saavel ved lakunær Resorption og derpaa følgende Apposition som ved direkte Substitution; hvad enten Substitutionen foregaar paa den ene eller paa den anden af disse to Maader, er det nydannede Væv — som nævnt — uforkalket osteoidt Væv, hvilket altsaa ogsaa gælder det Væv, vi ser nydannet ved den direkte Substitution.

Det er saaledes i Realiteten de samme Processer, der foregaar ved Knogleerstatningen hos den normale og den rachitiske Organisme, kun er det erstattende Væv hos den rachitiske Organisme præget af dennes Ejendommeligheder. Det vil heraf tillige fremgaa, hvorfor vi ikke hos de rachitiske Dyr ser Optræden af Pseudarthroser ved Retraktion af Knogleenderne, uden at disse kan erstattes paa Grund af manglende Evne til Knoglenydannelse; thi denne Evne til Knoglenydannelse mangler ikke hos de rachitiske Dyr; Knogleenderne erstattes af osteoidt Væv, der i alt Fald er i Besiddelse af den ene af det normale Knoglevævs Egenskaber, nemlig dets Elasticitet, hvilket

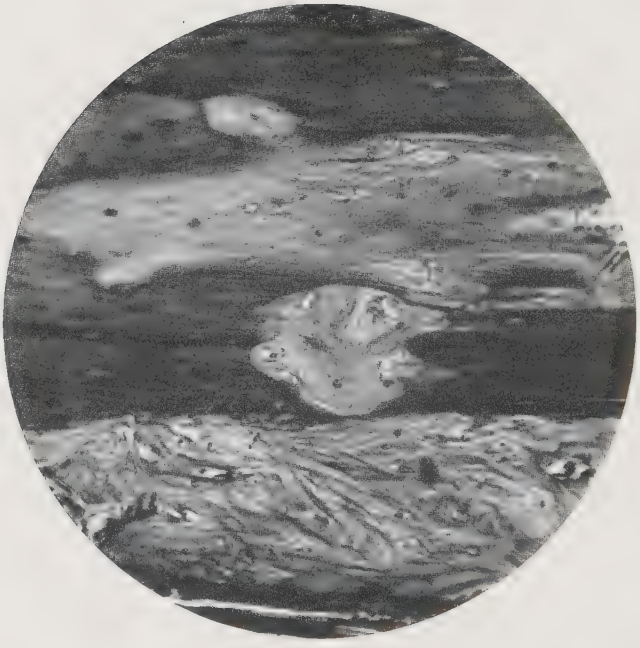


Fig. 76.

Direkte Substitution hos rachitisk Rotte 26 Dage efter Operationen.

O. C. Oprindelig Corticalis, nu necrotisk.
E. C. Massiv Callusmasse i Marvhulen.
O. V. Osteoidt Væv i en Lakune i Corticalis.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

atter beror paa Indholdet af Collagen. Det naturlige Knoglevævs Haardhed kan det imidlertid ikke faa, da det osteoide Væv Evne til at binde Kalk og derved forbene er saa yderst ringe; alt dette vil sammen med den rigelige periostale og endostale Callus resultere i en forøget Flexibilitet paa Fracturstedet, og det vil netop derfor snarere formindske end forøge Chancerne for Refractur og Pseudarthrosedannelse.

For at erhverve et Dyrematerial, der med Hensyn til Alder er fuldstændig ensartet med det, der er anvendt til Forsøgene over Rachitis, har jeg tillige opstillet en Gruppe Kontroldyr, der ialt omfatter 14 Rotter (Nr. D 30—43). Disse Dyr blev i en Forperiode, hvis Længde svarer til Rachitisdyrenes, ernærede med Mac Collums rachitogene Fødeblanding 3143, indtil de efter Operationen fik sufficiente Tillæg af Ergosterin (jvfr. p. 245), hvorved Kostens rachitogene Egenskaber bortelimineredes og Dyrenes Rachitis derfor blev helbredt. Disse Dyr er altsaa opstillede paa den Maade, som *Schultzer* [266] benævner den kurative, og man kan derved tillige opnaa at undersøge, om en helbredet Rachitis har nogen Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb. Billedet af Fracturhelingen hos de saaledes behandlede Dyr afviger kun fra det, vi iagttog hos de normale, derved, at det nydannede osteoide Væv Evne til at optage og binde Kalk i de tidligste Stadier (indtil 10de Dag efter Operationen) dels er noget nedsat—men ikke ophævet — dels, at man paa disse Tidspunkter kan paavise nogen Hyperproduktion af dette osteoide Væv. Allerede 14 Dage efter Operationen har det osteoide Væv i Callus imidlertid genvundet Evnen til at binde Kalk og derved forbene, samtidig med at det overskydende Callusvæv forsvinder, og Bjælkerne derved antager det Udseende, som de havde hos de normale Dyr. Hos et enkelt af de her opstillede Dyr (Nr. D 33), der blev dræbt 14 Dage efter Læsionen, kan man dog tillige iagttage en ret betydelig Hyperproduktion af Brusk. Da Helingsprocessen iøvrigt forløber ganske som hos de normale Dyr, vil jeg ikke referere de enkelte Stadier nøjere. Det, der altsaa navnlig karakteriserer Fracturhelingsprocessen, naar Kostens rachitogene Egenskaber ophæves efter Operationen, er en moderat Forsinkelse i Optagelsen af Kalk i det nydannede osteoide Væv, der derefter forbener paa ganske normal Maade.

RÉSUMÉ

Sammenligner vi nu Resultaterne af Undersøgelserne paa de rachitiske Dyr med de fra de normale, vil vi altsaa finde følgende:

1) Fracturhæmatomet resorberes ligesaa hurtigt som hos de normale Dyr.
2) Regenerationen udgaar ogsaa her fra Periost, Endost og Marv. Den indledes ligesaa hurtigt som hos de normale Dyr med en
3) Betændelse, hvorved dannes et rigt vascullariseret Granulationsvæv, der indeholder rigeligt Collagen.
4) Collagenet aflejres i Bundter, der ved »direkte Ossification« danner store Masser osteoidt Væv som meget brede Bjælker.
5) Af Callus bliver en langt større Del end normalt til Brusk, der ved »enchondral Ossification« omdannes til store Masser osteoidt Væv, der ligeledes forekommer som brede Bjælker.
6) Der paavises hos den rachitiske Organisme et Forsøg paa direkte Omdannelse af Brusk til Knoglevæv ved Metaplasi.
7) De osteoide Bjælker indtager ved Rachitis relativt langt større Plads end normalt; svarende hertil indtager Marvrummene relativt langt mindre Plads end normalt.
8) Ved den voldsomme Hyperproduktion af Brusk og osteoidt Væv dannes store Callusmasser, der udmærker sig ved deres bløde Konsistens.
9) Den i Marvhulen forekommende Callus indtager hos det rachitiske Dyr et — ogsaa i Forhold til den periostale Callus — langt større Omraade end normalt.
10) Det osteoide Væv i Callus viser meget ringe Tendens til at optage Kalk og forbene.
11) Fracturenderne necrotiserer og substitueres med uforkalket osteoidt Væv.
12) Fracturen konsolideres ikke, hvilket beror paa det nydannede osteoide Vævs manglende Evne til at optage og binde Kalk.

FRACTURHELINGEN HOS DEN SAMTIDIG A- OG D-VITAMINFRIT ERNÆREDE ROTTE

TIL Undersøgelserne over Fracturhelingen hos de saavel A- som D-vitaminunderernærede Dyr er Rotterne ernærede med den tidligere omtalte Fødeblanding 11, der dog ved disse Experimenter ikke maa indeholde Ultranol; den faar derfor følgende Sammensætning:

Kasein (ubehandlet)	18,2 %
Salt (Mc Collums Saltblanding)	4,6 %
Svinefedt (iltet)	13,6 %
Gær (vaad, autolyseret)	13,6 %
Stivelse (Ris)	50 %

Dyrene behandles paa samme Maade som de tidligere omtalte, der var opstillede paa Fødeblanding 11 med Ultranolindhold. Efter samme Tidsrums Forløb 10—12 Dage indfinder Xerophtalmien sig, og ved Sectionsundersøgelserne frembyder disse Dyr ganske de samme Symptomer som de paa isoleret A-Vitaminmangel opstillede; dette Forhold, at Nærværelsen eller Fraværelsen af D-Vitamin i Kosten hos de A-avitaminotiske Dyr ikke har nogen Indflydelse paa Sectionsfundet, betones stærkt af *Gudjónsson**). Disse Forsøg omfatter ialt 20 Rotter.

KASUISTIK

Dyr Nr. A 60, A 61. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. Dræbte 4 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ganske løs Fractur, hvor Fracturenderne dog holdes noget sammen af en blød, hvidlig Fortykkelse. Omkring Fracturenderne kan man paa dette Tidspunkt endnu paavise Rester af Fracturhæmatomet.

Ved Mikroskopien iagttager man ligeledes mellem Fracturenderne, samt i det yderste Stykke af Marven Rester af dette Hæmatom som strukturløse Klumper, hvori man enkelte Steder kan skelne Netværk af Fibrin. Der paavises desuden en Fortykkelse af Periostet, en Fortykkelse, der udelukkende interesserer Periostets Cambiumlag, medens Adventitia ligger passivt udenom. Fortykkelsen er betydeligst i Fracturstedets Nærhed og taber sig

*) *Gudjónsson, Skuli V:* Experiments on Vitamin A Deficiency in Rats and the Quantitative Determination of Vitamin A. (Disp.) Kbh. 1930, p. 157.

Oversigt over Forsøgsdyrene.

(De med (+) mærkede Dyr er døde spontant af deres Infektioner.)

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Operationen
A 60	12 Dage	40 gr	72 gr	74 gr	4
A 61	—	34 —	56 —	60 —	4
A 62	—	32 —	58 —	64 —	7
A 63	—	32 —	60 —	62 —	7
A 64	—	34 —	55 —	56 —	7
A 65	—	32 —	56 —	56 —	10
A 66	—	36 —	58 —	59 —	14
A 67	—	32 —	55 —	58 —	14
A 68	—	34 —	62 —	66 —	18
A 69	—	34 —	65 —	68 —	18(+)
A 70	—	52 —	88 —	88 —	18
A 71	—	35 —	70 —	70 —	22
A 72	—	54 —	90 —	92 —	26
A 73	—	52 —	90 —	94 —	26
A 74	—	30 —	56 —	56 —	30
A 75	—	32 —	56 —	55 —	30
A 76	—	54 —	92 —	96 —	35
A 77	—	52 —	90 —	90 —	35
A 78	—	50 —	68 —	78 —	38(+)
A 79	—	52 —	92 —	94 —	39(+)

jævnt bort fra Fracturlinien. I Endostet og det yderste Stykke af Marven findes ligeledes nogle Reaktioner, der ses skarpt afgrænsede fra det øvrige Marvvæv.

Saavel Fortykkelsen i Periost som Reaktionerne i Marv og Endost bestaar i Dannelsen af et Granulationsvæv og osteoide Bjælker.

Granulationsvævet, der er rigt vascullariseret, udmærker sig iøvrigt ved sin store Rigdom paa Collagen, der ligger som Fibriller, dels spredte i Vævet, dels i større eller mindre Bundter, der indeslutter Endoplasmaomraader fra det omgivende Væv, medens andre Endoplasmaomraader ligger i Række udenpaa som Osteoblastem.

De osteoide Bjælker, der ligger tættest og bedst udviklede ned langs Fracturenderne, taber sig mange Steder jævnt over i de ovenfor beskrevne collagene Bundter; de er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem. I de relativt store Marvrum imellem Bjælkerne findes Marv, der svarer nøje til ovenfor beskrevne Granulationsvæv. Man kan ingen Steder i Callus paavise Brusk eller Chondroid.

Hverken i de collagene Bundter eller i de osteoide Bjælker kan man paa dette Tidspunkt iagttage nogen Forkalkning.

I Fracturenderne er Knoglevævet i begyndende Necrose med Endoplasmaomraader, der er daarligt modtagelige for Farvning; langs de tilgrænsende Omraader, hvor Knoglevævets Vitalitet endnu er bevaret, ligger en Del Resorptionslakuner. Fracturendernes Collagen er normalt.

Dyr Nr. A 62, A 63, A 64. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. Dræbte 7 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ret betydelig, nu lidt fastere Fortykkelse, der holder Fracturenderne sammen; Mobiliteten paa Fracturstedet er stadig meget betydelig. Det lykkes ikke mere at paavise Fracturhæmatom eller Rester af et saadant.

Heller ikke ved den mikroskopiske Undersøgelse kan man nu erkende Rester af et Fracturhæmatom; derimod findes en ret betydelig Fortykkelse af Periostets Cambiumlag, af Endost og endelig visse Reaktioner i Marvhulen i et ret langt Stykke ud imod Fracturstedet. Alle de her nævnte Reaktioner bestaar i Dannelsen af et Netværk af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælkers Endoplasmaomraader er relativt store af rundagtig Form og tætliggende, saaledes at de osteoide Bjælkers Struktur derved bliver noget blæret; Exoplasmaet er svarende hertil relativt sparsomt. Marven i Callusgebetets Marvrum bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er rigt vasculariseret. Overalt er Bjælkerne beklædte med et veludviklet Osteoblastem.

Brusk eller Chondroid forekommer ingen Steder i Callus.

De osteoide Bjælker indeholder nu i de centrale Partier sine Steder spredte og sparsomme Forkalkninger, der er bedst udviklede i de Partier i Callusgebetet, der ligger længst fjernet fra selve Fracturlinien; i dennes Nærhed bestaar Bjælkerne derimod udelukkende af uforkalket osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk med Endoplasmaomraader, der ikke er modtagelige for Farvning. Langs de tilgrænsende endnu vitale Omraader forekommer ret talrige Resorptionslakuner. I de necrotiske Partier viser Collagenet flere Steder en noget inhomogen Modtagelighed for Farvningen.

Dyr Nr. A 65. AD-vitaminfrit. Forperiode 12 Dage. Dræbt 10 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en nu noget større Fortykkelse omkring Fracturstedet, en Fortykkelse, hvis Konsistens atter er meget forøget i Forhold til forrige Stadium. Der er stadig ret betydelig Mobilitet paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien paavises en Callus, der udgaar fra Periostets Cambiumlag, Endostet og det yderste Stykke af Marven. Den periostale Fortykkelse er næsten udelukkende bygget af osteoide Bjælker men indeholder dog lidt Chondroid og traadfattig Brusk; den Del af Callus, der interesserer Endost og Marvhulen, bestaar derimod udelukkende af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker udgør et tæt Netværk; Endoplasmaomraaderne er store og tætliggende med relativt sparsomt Exoplasma, hvorved Bjælkerne faar et blæret Udseende. I Marvrummene i Callusgebetet findes Marv, der bestaar af rigt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv. De osteoide Bjælker er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem.

Brusken forefindes som et ganske lille Focus, der ligger lige udfor selve Fracturlinien og bestaar dels af Chondroid, dels af traadfattig Brusk, der indeholder rigeligt Chondrin men kun yderst ringe Mængder Collagen. Den traadfattige Brusk udviser til Dels voldsomme Degenerationsfænomener med store, klare, vacuoliserede Endoplasmaomraader, hvori Kærnerne er smaa og skrumpne, og en Del Kalkaflejringer i Exoplasmaet. Denne degenererede Brusk er flere Steder Genstand for stærke Nedbrydningsprocesser, idet Blastemtappe og Kapillærslynger vokser ind, destruerer Exoplasmaet, hvorved de kan trænge frem og udfylde det Omraade, som tidligere indtoges af det degenererede Endoplasma. De osteoide Bjælker omkring den Zone, i hvilken dette foregaar, er ufærdige, idet deres centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

I de osteoide Bjælker findes en Del Forkalkninger, saaledes at deres centrale Dele flere

Steder ses vel forkalkede; Bjælkerne findes dog flere Steder beklædte med Sømme af uforkalket osteoidt Væv.

I Fracturenderne er Knoglevævet necrotisk, og man finder langs Corticalis Indskæringer af forskellig Dybde; i disse Indskæringer findes udifferentieret Bindevæv, der dog enkelte Steder har uddifferentieret Osteoblastem langs Lakunens Væg. Langs de endnu vitale Steder af Corticalis paavises ret talrige Resorptionslakuner. Collagenet i Fracturenderne er inhomogent i Farvningen, flere Steder er Fibrillerne i kornet Henfald.

Dyr Nr. A 66, A 67. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. Dræbte 14 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en Callusfortykkelse af bruskagtig Konsistens omkring Fracturstedet. Fortykkelsens Størrelse er aftaget noget i Forhold til Størrelsen ved Slutningen af forrige Stadium. Der er stadig ret betydelig abnorm Mobilitet paa Fracturstedet, selvom den dog er mindre end efter forrige Stadium.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse ses en moderat periostal Callus, der bestaar af osteoide Bjælker og Brusk samt en Callus, der i ret vid Udstrækning udfylder Marvhulen som et Netværk, der udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er byggede som normale Spongiosabjælker med smaa, spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer gennem Udløbere i Primitivkanaler i Exoplasmaet, der er relativt rigeligt. I Callusomraadets Marvrum findes Marv, der er rigt vasculariseret og iøvrigt bestaar af udifferentieret Bindevæv. Bjælkerne er overalt beklædte med et Osteoblastem, der er særdeles vel udviklet; i Callusmassens Periferi forekommer en Del Resorptionslakuner.

Brusken udgør et ganske lille Focus, som bestaar af traadfattig Brusk og ligger lige udfor Fracturlinien. Den er Sæde for stærke Degenerationsfænomener med store, klare Endoplasmaomraader, hvori findes talrige Vacuoler og smaa, skrumpne, pyknotiske Kærner samt en Del Kalkaflejringer i Exoplasmaet. Nogen bestemt Anordning af de degenererede Bruskendoplasmaomraader lader sig ikke paavise. Langs hele Bruskpartiet foregaar en livlig Nedbrydning ved Indvækst af Blastemtappe, der med Kapillærslynger trænger frem og udfylder det Rum, som de degenererede Endoplasmaomraader har indtaget. Denne Blastemtappenes Fremtrængen er yderst forskelligt fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand. Langs Nedbrydningszonen forekommer en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

De osteoide Bjælker er nu næsten overalt godt forkalkede, navnlig i de centrale Partier. Udenom det saaledes forkalkede Centrum, mellem dette og Osteoblastemet, forekommer Bræmmer, der bestaar af uforkalket osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er i stor Udstrækning necrotisk med Udskæringer af meget forskellig Dybde. Disse Udskæringer er udfyldte dels af udifferentieret Bindevæv, dels af nydannet osteoidt Væv, der er beklædt med et veludviklet Osteoblastem og ligger lige op til det necrotiske. Collagenet i Fracturendernes Corticalis viser pletvis en inhomogen Struktur, flere Steder er Fibrillerne i kornet Henfald; Kalkindholdet i disse necrotiske Partier er ligeledes ringere end normalt.

Dyr Nr. A 68, A 69, A 70. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. A 69 død, A 68 og A 70 dræbte 18 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en særdeles moderat Callusfortykkelse, der nu er betydelig mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Konsistensen er tillige forøget noget, samtidig med at Mobiliteten er aftaget; man kan dog stadig paavise nogen abnorm Bevægelighed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien ses en periostal Callus, der er af meget moderate Dimensioner og bestaar af osteoide Bjælker og Brusk; man finder tillige i Marvhulen en Callus, der udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er byggede som normale Knoglebjælker med smaa, spredte Endoplasmaomraader og tilsvarende rigeligt Exoplasma, i hvilket findes Primitivkanaler, gennem hvilke forløber Endoplasmaanastomoser. Bjælkerne danner et tæt Netværk, hvorimellem findes Marv, der bestaar af rigt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv. Bjælkerne er overalt beklædte med et veludviklet Osteoblastem, og man kan tillige — navnlig i Periferien af Callus — paavise en Del Resorptionslakuner.

Brusken, der kun forekommer i ganske ringe Mængde, ligger udfor Fracturstedet i Callusmassens Periferi. Brusken er traadfattig, stærkt degenereret med store, vacuoliserede Endoplasmaomraader med pyknotiske Kærner og en Del Kalkaflejringer i Exoplasmaet; Endoplasmaomraaderne ligger ikke ordnede paa nogen speciel Maade. Der er overalt livlig Destruktion af denne Brusk ved indvoksende Blastemtappe, der fortrænger Endoplasmaet, en Nedbrydning, der er meget forskellig fremskreden de forskellige Steder langs Bruskens Rand; man kan tillige paavise en Del ufærdige osteoide Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er overalt veludtalte; der forekommer dog en Del uforkalket osteoidt Væv som Bræmmer udenpaa Bjælkernes centrale, godt forkalkede Partier.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk, og der findes her Udskæringer, der strækker sig i større eller mindre Dybde ind i Corticalis; disse Udskæringer er nogle Steder fyldte med udifferentieret Bindevæv, andre Steder med osteoidt Væv og Osteoblastem; det osteoide Væv og det nydannede Knoglevæv ligger her lige op til det oprindelige. Collagenet er flere Steder i Opløsning i det necrotiske Omraade; Fibrillerne kan isoleres, og nogle ses at være i kornet Henfald, ligesom Modtageligheden for Farvning er inhomogen; ogsaa Kalken er ved at forsvinde her i de necrotiske Partier.

Dyr Nr. A 71. AD-vitaminfrit. Forperiode 12 Dage. Dræbt 22 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en Callusfortykkelse, der er af fast Konsistens, og hvis Størrelse er aftaget stærkt i Sammenligning med de tidligere Stadier. Der er endnu en Del abnorm Mobilitet paa Fracturstedet, men ogsaa denne er aftaget en Del siden forrige Stadium.

Ved Mikroskopi ses en yderst ringe periostal Fortykkelse, der bestaar af osteoide Bjælker og et ganske lille Parti Brusk; der findes tillige i Marvhulen et nydannet Væv, der dog her udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

Bjælkerne er overalt byggede som normale Spongiosabjælker med rigeligt Exoplasma og smaa spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer ved Udløbere. I Callusgebetets Marvrum findes Marv, som bestaar af rigt vasculariseret, udifferentieret Bindevæv. Bjælkerne er de fleste Steder beklædte med et veludviklet Osteoblastem. Spredt i Callusmassen findes en Del Resorptionslakuner. Brusken, der som nævnt udgør et ganske lille Parti, bestaar af traadfattig Brusk, der er stærkt degenereret; den er overalt Sæde for stærk Nedbrydning, som foregaar ved Blastemtappe, der vokser meget ujævnt frem og fortrænger de degenererede, vacuoliserede Endoplasmagebeter; omkring denne Nedbrydningszone findes enkelte ufærdige Bjælker, hvis midterste Partier bestaar af Bruskexoplasma.

Bjælkerne er nu som Helhed godt forkalkede, kun enkelte Steder kan man paavise Sømme af uforkalket osteoidt Væv udenpaa Bjælkernes iøvrigt forkalkede centrale Partier.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk, og man finder dybe Udskæringer, der mange Steder strækker sig igennem hele Corticalis' Tykkelse. Disse Udskæringer er fyldte

dels med uforkalket osteoidt Væv og Osteoblastem, dels med ungt, nyt, færdigdannet Knoglevæv, der ligger lige op til den oprindelige Corticalis. Langs de tilgrænsende endnu vitale Dele af Corticalis forekommer Resorptionslakuner i ret stor Mængde, ligesom man inde i Corticalis kan paavise demaskerede Protoplasmapartier, der paa alle Sider ses omgivne af Knoglevæv (»intracorticale Osteoclaster«). Collagenet er mange Steder inhomogent i Farvningen, Fibrillerne kan sine Steder isoleres og ses at være i kornet Henfald. I de necrotiske Partier er ligeledes Kalkindholdet flere Steder ringere end normalt.

Dyr Nr. A 72, A 73. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. Dræbte 26 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ganske lille, haard Fortykkelse paa den læderede Knogle; Mobiliteten paa Fracturstedet er nu yderst ringe, nærmest som en svag Fjedren.

Ved Mikroskopien erkendes imidlertid let, at denne ringe Fortykkelse er en periostal Callus, der bestaar af svære osteoide Bjælker; der findes tillige en Callus, der ligeledes bestaar af osteoide Bjælker, og som ligger i Marvhulen, som derved lukkes paa et ret stort Stykke udimod Fracturstedet.

Disse Bjælker er byggede som normale, spongiøse Knoglebjælker, af hvilke de periostalt lejrede er de mest massive. Udenpaa den yderst reducerede Corticalis findes et saadant ret massivt Lag nydannet Knoglevæv, der i Tykkelse taber sig jævnt bort fra Fracturlinien. Endoplasmaomraaderne i det nydannede Knoglevæv er smaa og sparsomme og anastomoserer ved Udløbere gennem Primitivkanaler i det dertil svarende relativt særdeles rigelige Exoplasma. I de primære Marvrum, der er af meget moderat Størrelse, findes Marv, der bestaar af udifferentieret, rigt vascullariseret Bindevæv. Mange Steder i Callus er Bjælkerne beklædte med et veludviklet Osteoblastem, ligesom der spredt findes en Del Resorptionslakuner, der dog navnlig lokaliserer sig til Callusmassens Periferi.

Brusk forekommer nu ikke i Callus, men lige udfor Fracturstedet kan man iagttage enkelte Bjælker, hvis centrale Partier bestaar af Bruskexoplasma.

De nydannede Bjælker er næsten som Helhed godt forkalkede; der findes dog en Del uforkalket, osteoidt Væv imellem selve Bjælkerne og Osteoblastemet, der beklæder disse.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk; Corticalis er yderst defekt, stærkt reduceret i Omfang af dybe Indskæringer, der sine Steder indtager hele den oprindelige Tykkelse. Disse Indskæringer er mange Steder fyldte med nydannet Knoglevæv, der ligger lige op til det necrotiske. I Collagenet paavises pletvis Opløsningsfænomener, idet Modtageligheden for Farvning sine Steder er yderst daarlig, Fibrillerne andre Steder isolerede, nogle i kornet Henfald. Kalkindholdet i de necrotiske Partier er ligeledes flere Steder yderst ringe.

Dyr Nr. A 74, A 75. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. Dræbte 30 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en Callusfortykkelse, der er af en saa moderat Størrelse, at man er stærkt i Tvivl om, hvorvidt Knoglen har været Sæde for en Fractur. Fortykkelsen er benhaard, og da man heller ikke finder nogen Mobilitet, er det yderst vanskeligt alene ved Sectionen at afgøre, om den læderede Knogle har været Sæde for en Fractur.

Ved Mikroskopien lader en tidligere Fractur sig imidlertid let paavise, idet man finder et nydannet Knoglevæv, der næsten som en Compacta ligger udenpaa Resterne af den yderst defekte Corticalis; ind mellem Fracturenderne og i Marvhulen forekommer ligeledes et nydannet Knoglevæv, der dog i Marvhulen har en mere spongiøs Struktur.

Hele Callus er opbygget af normalt Knoglevæv med rigeligt Exoplasma og smaa spredte Endoplasmagebeter. Marven i de smaa primære Marvrum bestaar af udifferentieret Binde-

væv, der er rigt vascullariseret; i den Del af Callus, der ligger i Marvhulen, kan man enkelte Steder paavise hæmatopoetisk Marv, dette er saaledes Tilfældet, hvor denne Callus støder op til Knoglens oprindelige Marvrum. Bjælkerne er flere Steder beklædte med et veludviklet Osteoblastem, og man kan, navnlig i Callusmassens Periferi, paavise en Del Resorptionslakuner.

De nydannede Bjælker er næsten overalt godt og homogent forkalkede; man kan dog iagttage en Del tynde Bræmmer uforkalket osteoidt Væv imellem Bjælkernes forkalkede Centrum og Osteoblastemet.

I den oprindelige Corticalis findes udstrakte Necroser i Stykket paa begge Sider af Fracturlinien. Der ses her større og mindre Udskæringer, der mange Steder endog strækker sig igennem hele Corticalis' Tykkelse; disse Udskæringer er næsten overalt fyldte med ungt nydannet Knoglevæv, der ligger umiddelbart op til det necrotiske. I de necrotiske Partier ses en Del Steder Tegn til Opløsning i Collagenet, der pletvis endog ganske er forsvundet, medens Fibrillerne andre Steder er i kornet Henfald; endelig ses Kalkindholdet her flere Steder at være yderst ringe.

Dyr Nr. A 76, A 77. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. Dræbte 35 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen ingen sikre Tegn paa, at Knoglen har været Sæde for en Fractur. Den ubetydelige benhaarde Fortykkelse, man kan paavise, tillader ingen sikre Slutninger i den Retning, ligesaa lidt som den Omstændighed, at der ingen Steder forekommer abnorm Mobilitet.

Ved Mikroskopien afsløres den tidligere Fractur, idet der ses et nydannet Knoglevæv, der som en Compacta ligger udenpaa Resterne af Knoglens oprindelige Corticalis og taber sig i Tykkelse bort fra Fracturstedet. Imellem Fracturenderne og i Marvhulen paavises ligeledes et saadant nydannet Knoglevæv, der dog i Marvhulen er af en noget mere spongiøs Struktur. Knoglevævet, hvis Struktur med Hensyn til de Haverske Kanaler og Lamelsystemer er ganske uregelmæssigt, er iøvrigt overalt normalt bygget med Endoplasmaomraader, der er smaa og spredte og anastomoserer ved Udløbere i Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. Marven i Callusgebetets meget smaa Marvrum er rigt vascullariseret og bestaar af udifferentieret Bindevæv; de Steder, hvor Callus støder op til det oprindelige Marvrum, forekommer tillige hæmatopoetisk Marv. Enkelte Steder i Callus er Osteoblastemet veludviklet, andre Steder mangler det ganske; der findes derimod spredt en Del Resorptionslakuner.

Det nydannede Knoglevæv er som Helhed godt forkalket; der findes kun ganske enkelte tynde Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv.

Af Fracturendernes oprindelige Knoglevæv findes kun necrotiske Rester tilbage, idet Corticalis overalt er stærkt reduceret, sine Steder mangler den endog ganske. Det ovenfor omtalte unge, nydannede Knoglevæv støder umiddelbart op til det necrotiske. Collagenet i Corticalisresterne viser Tegn paa Opløsning med inhomogen Struktur, Fibriller i kornet Henfald og daarlig Modtagelighed for Farvning. Kalken her i de necrotiske Partier er ligeledes ved at forsvinde.

Dyr Nr. A 78, A 79. AD-vitaminfri. Forperiode 12 Dage. A 78 død 38 Dage, A 79 39 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen hverken Callusfortykkelse eller abnorm Mobilitet, saaledes at man ikke makroskopisk kan erkende, at Knoglen har været Sæde for en Fractur.

Mikroskopisk lader dette sig imidlertid gøre, idet vi ser et nydannet compact Knoglevæv, der ligger dels udenpaa de sparsomme Corticalisrester, dels mellem Fragmina og endelig

i Marvhulen, som lukkes paa et Stykke af en Callus, i hvilken Bjælkerne dog er noget mere spongiøse, end de er i den periostale Nydannelse. Det drejer sig overalt om normalt Knoglevæv med rigeligt Exoplasma og spredte, sparsomme Endoplasmagebeter; dets Struktur med Hensyn til de Haverske Kanaler og Lamelsystemer er dog ganske uregelmæssig. Marvrummene er yderst smaa og indeholder udifferentieret, stærkt vascullariseret Bindevæv, undtagen i den Del af Callus, der støder op til Knoglens oprindelige Marvrum, idet man her kan paavise hæmatopoetisk Marv. Spredt i Callus findes enkelte Steder et veludviklet Osteoblastem, og man kan tillige i Callusmassens Periferi paavise et ringe Antal Resorptionslakuner.

Forkalkningerne i det nydannede Væv er gode og homogene som i normalt Knoglevæv.

Corticalis i Fracturenderne er nu i stor Udstrækning erstattet med det nydannede Knoglevæv, der støder umiddelbart op til det oprindelige, i hvilket Collagenet flere Steder er i Opløsning med Fibriller i kornet Henfald og daarlig Modtagelighed for Farvning. I de necrotiske Corticalispartier er Kalkindholdet ligeledes ringere end normalt.

DISKUSSION

Det, der altsaa falder mest i Øjnene ved Fracturhelingsprocessen hos de samtidig A- og D-vitaminfrit ernærede Rotter, er den Kendsgerning, at denne Proces hos disse Dyr forløber paa fuldstændig samme Maade, som den gør hos de, der var opstillede paa isoleret A-Vitaminmangel. Forsaavidt som dette angaar Bruskindholdet og den dermed følgende enchondrale Forbening i Callus, er det let forstaaeligt, idet man ifølge det tidligere (p. 239—240) anførte maa opfatte den mangelfulde Udvikling af Brusk som et paa A-Vitaminmangel beroende Fænomen og som et Fænomen, der er specifikt for denne Mangel. Langt vanskeligere er det at forstaa, at man hos disse Dyr ser Evnen til at optage og binde Kalk i Callus upaavirket, hvilket atter betinger, at Fracturen konsolideres, thi med en Mangel paa D-Vitamin skulde jo ogsaa følge en manglende Evne til at optage og binde Kalk. En Forklaring ud fra den Kendsgerning, at disse Dyrs Vækst efterhaanden ophører, hvilket efter *Mellanby, Mac Collum og hans Medarbejdere* [175] samt efter *Freudenthal* betyder, at en Rachitis ikke kan udvikle sig, er ikke meget sandsynlig, idet sygelige Manifestationer i Epiphyserne er noget ganske andet end sygelige Manifestationer i Callus. Dette fremgaar med al ønskelig Tydelighed af Forholdet hos de Dyr, der ernæres mangelfuldt med Hensyn til B-Vitaminkomplexet, idet vi hos disse kan iagttage en standset eller rettere hvilende Vækst i Forbindelse med en ganske normal Knogleregeneration; deraf fremgaar, at disse to Fænomener, Knoglevækst og Knogleregeneration, er to af hinanden ganske uafhængige Foreteelser.

Aarsagen maa langt snarere søges i et ganske andet Forhold. Det indbyrdes Mængdeforhold imellem Saltene i den Fødeblanding, som man har anvendt til Forsøgene angaaende A-Vitaminmangel, Fødeblanding 11, er langt gunstigere for Organismen end det, i hvilket de forekommer i den til Forsøgene med rachitiske Dyr anvendte Kost, Mac Collums Fødeblanding 3143. Man maa vel lægge Mærke til, at den Rachitis, som man kan fremkalde ved denne sidste Fødeblanding (3143) i ligesaa høj Grad er en Rachitis, der beror paa mangelfuldt Saltindhold, eller rettere et uheldigt indbyrdes Mængdeforhold mellem Saltene i Kosten, som en Rachitis beroende paa en ren D-Avitaminose. At Saltenes indbyrdes Mængdeforhold i Føden spiller en større Rolle for Udviklingen af en Rachitis end deres absolutte Mængder, blev paavist af *Mac Collum og hans Medarbejdere* [171-172-173-274], der viste, at Rachitis opstaar, naar Føden indeholder tilstrækkeligt A-Vitamin til at sikre Dyrenes Vækst, for lidt D-Vitamin, og endelig er det nødvendigt, at det indbyrdes Mængdeforhold imellem Saltene er uheldigt; indeholder Kosten relativt for smaa Mængder Calcium, opstaar den Tilstand, *Mac Collum og hans Medarbejdere* har benævnt »low-calcium-rickets«, medens den saakaldte »low-phosphorus-rickets« tilsvarende opstaar, naar Fødens Indhold af Phosphor relativt er for ringe. Disse Forhold er herhjemme gjort til Genstand for indgaaende Undersøgelser af *Schultzer* [264-265]. Det gunstigste Mængdeforhold mellem Fødens Indhold af Calcium og Phosphor ligger hos Rotterne lidt over 1; Fødeblanding 3143 indeholder imidlertid c. 1,2 % Calcium og 0,25 % Phosphor, saaledes at Forholdet mellem Ernæringens Indhold af Calcium og Phosphor ved Anvendelsen af denne Kostform ligger omkring 5; vi staar følgelig her overfor den Form, som *Mac Collum og Medarbejdere* har kaldt »low-phosphorus-rickets«. Ganske anderledes forholder det sig imidlertid med Saltindholdet i den til Forsøgene over A-D-Vitaminmangelen anvendte Ernæring, Fødeblanding 11, hvis Saltindhold udgøres af Mac Collums Saltblanding (Nr. 185) bestaaende af:

Natriumchlorid	10,38 gr
Magniumsulfat	32,70 -
Secundært Natriumphosphat	20,82 -
Kaliumphosphat	57,24 -
Calciumphosphat	32,40 -
Calciumlactat	78,00 -
Ferricitrat	7,08 -

Selvom det indbyrdes Mængdeforhold mellem Saltene i denne Blanding ikke er optimalt (efter *Freudenthal**)indeholder Kosten med denne Saltblanding 0,25 % Ca og 0,50 % P), er det dog langt gunstigere end i Fødeblanding 3143; dette hæmmer stærkt Udviklingen af en Rachitis ved Anvendelse af Fødeblanding 11. *Leslie J. Harris* [105] hævder endog, at en Rachitis, der udelukkende beror paa en Mangel paa D-Vitamin, ikke kan tænkes at forekomme hos Rotter, idet Saltbalancen hos disse Dyr nødvendigvis maa forstyrres, for at en Udvikling af Rachitis kan finde Sted. Ved en Ernæring, hvori Saltene findes i et saa gunstigt indbyrdes Mængdeforhold, som Tilfældet er med Fødeblanding 11, vil det overhovedet ikke være muligt at paaføre Dyrene Rachitis blot ved at unddrage dem D-Vitamin. Anderledes stiller efter *Leslie J. Harris* Forholdet sig hos saavel Mennesker som Hunde, thi her kan en Rachitis, der beror paa en isoleret Mangel paa D-Vitamin, meget vel udvikles. Ifølge *Leslie J. Harris* beror Knogleforandringerne ved Rachitis udelukkende paa Forandringer i Resorptionen (»Nettoabsorption«) af Calcium og Phosphor fra Tarmen, og D-Vitaminets Hovedopgave bliver da at stimulere denne »Nettoabsorption«.

I denne Sammenhæng maa ogsaa omtales *Møllgaards* fornylig offentliggjorte Undersøgelser, der viser, at en Tilførsel til Organismen — *Møllgaard* arbejdede med Svin — af D og A + D-Vitamin virker ganske forskelligt efter Fødens Indhold af Calcium og Phosphor, samt at man, forudsat Føden indeholder tilstrækkeligt Ca, kan forbedre Resorptionen og Retentionen af dette Salt ved Indgift af de nævnte Vitaminer.

Endelig maa det, foruden det gunstigere Mængdeforhold mellem Saltene i Fødeblanding 11, tages i Betragtning, at man heller ikke kan være sikker paa, at denne Fødeblanding overhovedet ikke indeholder D-Vitamin: dette Vitamin er uhyre resistent overfor ydre Paavirkninger, saaledes Opvarmninger og Iltninger, og det er derfor muligt, at der i Fødeblandingens Svinefedt endnu resterer noget D-Vitamin, selvom dette Svinefedt har været underkastet en særdeles gennemgribende Iltning. Ogsaa det Kasein, der findes i Fødeblanding 11, kan muligvis indeholde smaa Mængder D-Vitamin, selvom de Kvanta, der her kan være Tale om, selvsagt maa være meget ringe.

Hvadenten Fødeblanding 11 imidlertid indeholder D-Vitamin eller

*) *Freudenthal, Poul:* Experimental Rickets. (Disp.) Kbh. 1927, p. 61.

ej, maa man altsaa mene, at det forholdsvis gunstige indbyrdes Mængdeforhold af Saltene i denne Ernæringsform er i Stand til at forhindre rachitiske Manifestationer i Callus ved Fracturhelingen hos de Rotter, der ernæres dermed.

RÉSUMÉ

1) Fracturhelingen hos de samtidig A- og D-vitaminfrit ernærede Dyr foregaar paa ganske samme Maade som hos de paa isoleret A-Vitaminmangel opstillede.
2) Dette Faktum forsøges forklaret udfra den Kendsgerning, at den anvendte Fødeblanding indeholder Salte i et, med Hensyn til Rotter, forholdsvis gunstigt indbyrdes Mængdeforhold.

FRACTURHELINGEN HOS DEN MED TOXISKE DOSER D-VITAMIN BEHANDLEDE ROTTE

TIL Undersøgelserne over Fracturhelingen hos Rotter, der behandles med toxiske Doser D-Vitamin, anvendes som Grundkost *Mac Collums* tidligere (p. 245) omtalte rachitogene Fødeblanding 3143; som Tillæg til denne Kost giver man da de massive Doser. Som D-Vitaminpræparat anvendes Ultranol, der administreres i en Opløsning, der er saa koncentreret, at en Draabe indeholder 6000 præventive Rottedoser, af hvilke 5 svarer til 1 international Enhed. Ved hveranden Dag at give Dyrene en saadan Dosis kan man holde deres Vægt stationær; dersom et Dyr taber i Vægt, springer man en Dag over i Behandlingen. Under denne Forsøgsanordning døde kun 2 Dyr (D 50 og D 57) spontant under Forsøgene.

Efter 25 Dages Behandling paa denne Maade giver man i en 5 Dages Periode intet Ultranoltillæg, da Dyrene ellers paa Grund af den Marasme, som D-Vitaminbehandlingen medfører, ikke vilde taale den til Operationen nødvendige Narcose. Efter denne 5 Dages Periode opereres alle Dyrene paa venstre Fibula med Fracturtangen, hvorefter de atter, ligesom før Operationen, indstilles paa de store Doser Ultranol.

Toxicosen manifesterer sig klinisk kun ved Vækststandsning hos Dyrene, men ved mikroskopisk Undersøgelse af Organismen post mortem kan man ved Kalkfarvning (*Kossa*-Farvning) paavise Kalkudfældninger i de fine Kar i de forskellige Organer, af hvilke man — foruden Epiphyserne — har undersøgt Cor, Hepar, Renes, Myocardiet og Ventriklen.

Disse Undersøgelser omfatter ialt 16 Dyr.

KASUISTIK

Dyr Nr. D 44, D 45. Toxiske. D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbte 4 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen intet Hæmatom. Fracturen er fuldstændig løs, men Fragmina holdes dog lige sammen af en blød, meget flad, hvidlig Fortykkelse.

Oversigt over de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Rotter. De med (+) mærkede Dyr er døde spontant.)

Dyrets No.	Forperiode	Vægt ved Forperiodens Begyndelse	Vægt Operations-dagen	Vægt ved Forsøgs-periodens Afslutning	Dræbt Antal Dage efter Operationen
D 44	30 Dage	56 gr	84 gr	84 gr	4
D 45	—	54 —	80 —	80 —	4
D 46	—	38 —	73 —	74 —	7
D 47	—	40 —	68 —	72 —	7
D 48	—	42 —	66 —	68 —	10
D 49	—	40 —	84 —	86 —	10
D 50	—	42 —	92 —	92 —	12(+)
D 51	—	34 —	80 —	82 —	14
D 52	—	44 —	78 —	80 —	18
D 53	—	44 —	80 —	80 —	22
D 54	—	38 —	64 —	66 —	26
D 55	—	52 —	80 —	82 —	26
D 56	—	44 —	70 —	72 —	30
D 57	—	46 —	72 —	70 —	32(+)
D 58	—	52 —	70 —	72 —	40
D 59	—	46 —	74 —	76 —	40

Heller ikke ved den mikroskopiske Undersøgelse kan man længere paavise Rester af Fracturhæmatomet; man ser en moderat Fortykkelse af Periostets Cambiumlag samt nogen Fortykkelse af Endostet og endelig Reaktioner fra Marven i det Stykke af Marvhulen, der ligger nærmest ud imod Fracturlinien.

Forandringerne de nævnte Steder bestaar i Dannelsen af et ikke særlig rigeligt vascu-lariseret Granulationsvæv, der derimod udmærker sig ved sit betydelige Indhold af collagene Fibriller; disse Fibriller ligger dels spredt i Vævet, dels i Bundter, hvori indesluttes Endoplasmaomraader fra Granulationsvævet. Udenpaa disse collagene Fibrilbundter ligger andre Endoplasmaomraader som et overordentlig kraftigt, nærmest hypertrofisk Osteoblastem. Det lykkes ingen Steder i dette Granulationsvæv at paavise Chondroid eller Brusk.

I de collagene Bundter findes allerede nu en Del ret stærke Forkalkninger, der da fortrinsvis lokaliserer sig til de centrale Partier paa de Steder, hvor Bundterne er mest homogene.

Knoglevævet i Fracturenderne er i ret vid Udstrækning i begyndende Necrose med Endoplasmaomraader, der kun er daarligt modtagelige for Farvning; der forekommer en Del smaa Indskæringer, der er fyldte med udifferentieret Bindevæv; andre Steder, hvor Knoglevævet endnu har bevaret sin Vitalitet, findes langs Corticalis en Del Resorptionslakuner.

Dyr Nr. D 46, D 47. Toxiske D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbte 7 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en ret betydelig, hvidlig, nogenlunde fast Callusfortykkelse, der holder Fragmina sammen, selvom der er meget betydelig Løshed paa Fracturstedet.

Ved Mikroskopien ses en periostal Fortykkelse, der opnaar sit største Omfang lige

udfor Fracturstedet, hvorefter den taber sig jævnt paa begge Sider af dette. Der paavises tillige Reaktioner udgaaet fra Endostet og Marven i Fracturliniens Nærhed. Den periostale Fortykkelse bestaar dels af osteoide Bjælker, dels af ret betydelige Mængder Chondroid, medens den Del af Callus, der ligger i Marvhulen, derimod udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. De osteoide Bjælker udgør et ret vidmasket Netværk; de er nærmest byggede som normalt Knoglevæv, dog er Endoplasmagebeterne noget større og mere rundagtige. I Marvrummene findes Marv, der er forholdvis sparsomt vasculariseret, og som bestaar af udifferentieret endoplasmarigt Bindevæv med talrige Fibroblaster. De osteoide Bjælker er overalt beklædte med et meget kraftigt, nærmest hypertrofisk Osteoblastem; tillige forekommer spredt i Callusmassen, dog navnlig udimod dennes Periferi, særdeles talrige Resorptionslakuner.

Det chondroide Væv, der ligger i ret betydelig Mængde udfor selve Fracturlinien, er rigt paa Collagen, men indeholder intet Chondrin.

De osteoide Bjælker findes nu næsten overalt godt og homogent forkalkede; mellem de forkalkede Bjælker og det kraftige Osteoblastem, der beklæder disse, findes Sømme af uforkalket osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk med Endoplasmagebeter, der ikke er modtagelige for Farvningen. Langs det endnu vitale Stykke af Fracturenderne forekommer en Del Resorptionslakuner, medens der langs det necrotiske Stykke paavises større og mindre Udskæringer, der er fyldte med udifferentieret Bindevæv. Collagenet i det necrotiske Omraade er flere Steder kun i ringe Grad modtageligt for Farvning, og Fibrillerne lader sig sine Steder isolere.

Dyr Nr. D 48, D 49. Toxiske D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbte 10 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en hvidlig, fast Callusfortykkelse paa den læderede Knogle; der er paa Fracturstedet en tydelig fjedrende Mobilitet, dog mindre end ved Slutningen af forrige Stadium. Knoglen er paa dette Tidspunkt ret skør udfor Fracturlinien, saaledes at den let igen brister paa dette Sted.

Ved Mikroskopien ses en Callus, der ligger dels periostalt, dels i Marvhulen, som derved lukkes paa et Stykke udimod Fracturstedet. Den periostale Callus bestaar dels af osteoide Bjælker, dels af Chondroid og Brusk, medens den Callus, der ligger i Marvhulen, udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er byggede som normalt Knoglevæv med smaa, spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer gennem Udløbere i det rigelige Exoplasma. Marven i Callusgebetets Marvrum bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er forholdsvis daarligt vascularisereet. Bjælkerne er overalt beklædte med et overordentlig kraftigt, hypertrofisk Osteoblastem. Der findes talrige Resorptionslakuner i Callus, disse lokaliserer sig navnlig til Callusmassens Periferi.

Det chondroide Væv og Brusken forekommer i ret store Mængder og ligger lige ud for Fracturlinien; Brusken er bygget som en normal traadfattig Brusk, der er meget fattig paa Collagen og indeholder rigeligt Chondrin. Denne Brusk er Sæde for nogen Degeneration, idet en Del af Endoplasmaomraaderne er store, klare, vacuoliserede og indeholder Kærner, der er smaa, skrumpne og pyknotiske; der ses ingen bestemt lovbunden Anordning af Endoplasmaomraaderne. I Bruskexoplasmaet ses talrige, kornede Forkalkninger, der nogle Steder til Dels flyder sammen. Der foregaar kun ganske enkelte Steder en Nedbrydning af denne degenererede Brusk ved Indvækst af Blastemtappe; disse Steder kan man da paavise en enkelt nydannet, osteoid Bjælke, hvis centrale Parti bestaar af Bruskexoplasma. En Del Steder ses Brusken uregelmæssigt blandet med osteoide Bjælker.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er veludtalte, der findes kun Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv mellem det hypertrofiske Osteoblastem og de forkalkede Partier. Forkalkningerne i de nydannede Bjælker er dog noget inhomogene.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk, idet dets Endoplasmaomraader ikke lader sig farve. Langs det necrotiske Omraade paavises en Del Udskæringer i Corticalis, disse er fyldte med udifferentieret Bindevæv, der sine Steder har uddifferentieret Osteoblastem langs Lakunernes Vægge. Langs det endnu vitale Corticalisstykke forekommer en Del Resorptionslakuner. Collagenet i det necrotiske Stykke er flere Steder i særdeles ringe Grad modtageligt for Farvning, og Fibrillerne kan her nogle Steder isoleres, medens de andre Steder ses at være i kornet Henfald.

Dyr Nr. D 50, D 51. Toxiske D-Vitamindyr. D 50 død 12 Dage, D 51 dræbt 14 Dage efter Operationen.

Man finder ved Sectionen en moderat, ret fast, tenformet Callusfortykkelse paa den læderede Knogle. Mobiliteten er aftaget en Del, saaledes at den nu er yderst ringe, hvorimod Knoglen paa det Sted, hvor Callusfortykkelsen sidder, er særdeles brydbar, saaledes at den meget let brækker her.

Ved Mikroskopien ses en periostal Callus, der bestaar af osteoide Bjælker og Brusk samt en Callus, der ligger i Marvhulen og udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. Den periostale Callus taber sig jævnt udenpaa den oprindelige Corticalis som en ret massiv Knoglemasse.

De osteoide Bjælker er overalt byggede som normalt Knoglevæv med smaa, spredte og sparsomme Endoplasmaomraader, der anastomoserer ved Udløbere gennem Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. I Callusgebetets Marvrum findes Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv, som er forholdsvis daarligt vascullariseret. De osteoide Bjælker er overalt beklædte med et kraftigt, hypertrofisk Osteoblastem; der forekommer tillige talrige Resorptionslakuner spredt i Callus.

Brusken, der ligger i ret rigelig Mængde lige udfor Fracturlinien, bestaar overvejende af traadfattig Brusk, idet den dog en Del Steder indeholder noget mere Collagen. Brusken er til Dels degenereret med store, klare, vacuoliserede Endoplasmaomraader, hvori Kærnerne er smaa, skrumpne, pyknotiske. I Bruskexoplasmaet findes en Del kornede Forkalkninger. Den degenererede Brusk er næsten overalt skarpt afgrænset fra de omliggende osteoide Bjælker; kun et Par Steder vokser en enkelt Blastemtap eller to ind og fortrænger det degenererede Endoplasma; disse Steder ses tillige en enkelt ufærdig, osteoid Bjælke, hvis centrale Parti bestaar af Bruskexoplasma. En Del osteoide Bjælker ses ganske uregelmæssigt blandet med Brusken.

De osteoide Bjælker er næsten overalt stærkt forkalkede; Forkalkningerne er noget ujævne, saaledes at de nydannede Bjælker sine Steder endog er stærkere forkalkede end det normale Knoglevæv; andre Steder ses Bræmmer af uforkalket, osteoidt Væv under det hypertrofiske Osteoblastem, der beklæder Bjælkerne.

I Fracturendernes Corticalis, der er necrotisk, forekommer talrige Indskæringer af større eller mindre Dybde; disse Defekter er dels fyldte med udifferentieret Bindevæv, dels med et veludtalt Osteoblastem, der beklæder Lakunens Væg og endelig andre Steder med nydannet, ungt Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige. Collagenet i Fracturenderne er flere Steder i Opløsning med inhomogen Modtagelighed for Farvning og Fibriller, der let lader sig isolere og for en stor Del er i kornet Henfald. Kalkindholdet i disse necrotiske Partier er nu flere Steder ringere end normalt.

Dyr Nr. D 52. Toxisk D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbt 18 Dage efter Operationen.

Der ses ved Sectionen en meget moderat, haard Callusfortykkelse paa den læderede Knogle. Der er kun yderst ringe, fjedrende Bevægelighed paa Fracturstedet, men Knoglen er her særdeles skør og brækker saaledes let.

Ved Mikroskopien ses en Callus, der ligger dels periostalt og her bestaar af osteoide Bjælker og Brusk, dels i Marvhulen, hvor den udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. Disse Bjælker er byggede som normalt Knoglevæv med rigeligt Exoplasma og tilsvarende smaa og spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer ved Udløbere gennem Primitivkanaler i Exoplasmaet. I Callusgebetets Marvrum findes Marv, der er forholdsvis sparsomt vasculariseret og iøvrigt bestaar af udifferentieret Bindevæv; Bjælkerne er overalt beklædte med et hypertrofisk Osteoblastem; der forekommer tillige talrige Resorptionslakuner i Callus.

Brusken ligger udfor selve Fracturlinien som et vel afgrænset Focus, der bestaar af traadfattig Brusk, som dog sine Steder indeholder lidt mere Collagen. Brusken er degenereret med store, vacuoliserede Endoplasmaomraader og smaa, skrumpne Kærner. I Bruskexoplasmaet findes en Del kornede Forkalkninger, der til Dels flyder sammen. Et enkelt Sted ved Bruskens Rand ses en Indvækst af Blastemtappe, der fortrænger de degenererede Endoplasmaomraader, og man kan her tillige paavise et Par osteoide Bjælker, der i Midten indeholder Bruskexoplasma; som Helhed foregaar dog ingen Nedbrydning af den degenererede Brusk. Derimod ses en Del osteoide Bjælker ganske uregelmæssigt blandede med Brusken.

De osteoide Bjælker er stærkt, men ujævnt, forkalkede; sine Steder er de endog mere kalkholdige end det normale Knoglevæv, medens der andre Steder mellem Osteoblastemet og Bjælkerne paavises Bræmmer af uforkalket, osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk, og der paavises her Udskæringer, der nogle Steder er meget dybe; disse Udskæringer er dels fyldte med udifferentieret Bindevæv, dels beklædte indvendig med et kraftigt Osteoblastem og endelig andre Steder udfyldte med et nydannet Knoglevæv, der ligger lige op til det necrotiske. Collagenet i Fracturendernes necrotiske Corticalis er flere Steder kun i ringe Grad modtageligt for Farvning. Strukturen er inhomogen og Fibrillerne i kornet Henfald; ogsaa Kalkindholdet er her noget ringere end normalt.

Dyr Nr. D 53. Toxisk D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbt 22 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en meget moderat, haard Callusfortykkelse paa Fracturstedet. Mobiliteten er nu yderst ringe, men Knoglen er paa dette Sted meget brydbar, saaledes at den uhyre let brister.

Ved Mikroskopien ses dels en periostalt lejret Callus, dels en Callus, der ligger i Marvhulen. Den periostale Callus bestaar dels af osteoide Bjælker, dels af Brusk, medens Callus, der ligger i Marvhulen, udelukkende bestaar af osteoide Bjælker. Disse osteoide Bjælker er overalt byggede som normalt Knoglevæv med spredte Endoplasmagebeter, der anastomoserer ved Udløbere i Primitivkanaler i det dertil svarende rigelige Exoplasma. I Callusgebetets Marvrum findes Marv, der bestaar af udifferentieret Bindevæv, der er ret fattigt paa Kar; Bjælkerne er overalt beklædte med et hypertrofisk Osteoblastem, og man kan tillige spredt i Callus paavise talrige Resorptionslakuner.

Brusken, der ligger udfor selve Fracturlinien som et skarpt afgrænset Focus, bestaar af traadfattig Brusk, der dog spredt indeholder lidt Collagen. Brusken er Sæde for moderat Degeneration med store, vacuoliserede Endoplasmagebeter, hvori Kærnerne er smaa,

pyknotiske. I Bruskexoplasmaet findes talrige kornede, sine Steder til Dels sammenflydende, Kalkudfældninger. Enkelte Steder kan man langs Randen af Brusken paavise en Indvækst af Blastemtappe, der nedbryder Bruskexoplasmaet og fortrænger et Endoplasmaomraade; iøvrigt finder ingen saadan Nedbrydning Sted, idet Bruskfocus som Helhed ligger vel isoleret uden Tilbøjelighed til enchondral Ossification.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er veludtalte, omend noget ujævne; Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv forekommer saaledes en Del Steder.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk med Udskæringer af meget forskellig Størrelse, i hvilke man nogle Steder finder udifferentieret Bindevæv, andre Steder et kraftigt, hypertrofisk Osteoblastem, atter andre Steder nydannet Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige. Collagenet i Fracturenderne er inhomogent i Modtagelighed for Farvning, Fibrillerne kan mange Steder isoleres og ses at være i kornet Henfald. Kalkindholdet er ligeledes noget ringere end normalt.

Dyr Nr. D 54, D 55. Toxiske D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbte 26 Dage efter Operationen.

Der paavises ved Sectionen en ganske ringe, særdeles haard Callusfortykkelse. Der er ingen abnorm Mobilitet paa Fracturstedet, men Knoglen er paa dette Sted særdeles skør og brækker let.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse ses den omtalte Fortykkelse at bero paa en periostal Callus, der bestaar af osteoide Bjælker og en Del Brusk; der findes tillige en Callus i Marvhulen; denne sidste bestaar udelukkende af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er byggede som normalt Knoglevæv med smaa, spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer gennem Udløbere i Primitivkanaler i det rigelige Exoplasma. I Callusgebetets Marvrum forekommer sparsomt vascullariseret Marv, der iøvrigt bestaar af udifferentieret Bindevæv. Bjælkerne er overalt beklædte med et hypertrofisk Osteoblastem. Resorptionslakuner forekommer i stort Antal langs de nydannede Bjælker.

Brusken ligger som et skarpt afgrænset Focus af betydelig Størrelse udfor Fracturstedet; det drejer sig om en traadfattig Brusk, der flere Steder er en Del degenereret med store Endoplasmagebeter, hvori findes Vacuoler og smaa, skrumpne, pyknotiske Kærner. I Bruskexoplasmaet findes betydelige Kalkudfældninger i Form af Korn, ujævnt fordelte, sine Steder til Dels sammenflydende. Der foregaar som Helhed ingen enchondral Ossification langs Brusken, kun et enkelt Sted kan man paavise Indvækst af en Blastemtap, hvorfra uddifferentieres Osteoblastem. En Del Steder kan man derimod iagttage, at Bruskens Endoplasmaomraader efter amitotiske Delinger bliver smaa, polygonale, lejrende sig noget mindre tæt, dog i et relativt sparsomt Exoplasma; samtidig forsvinder Chondrinet disse Steder.

Forkalkninger i de osteoide Bjælker er veludtalte, omend noget ujævnt fordelte, saaledes at de sine Steder endog er stærkere end i det normale Knoglevæv, medens man andre Steder mellem de saaledes forkalkede Bjælker og Osteoblastemet kan paavise Bræmmer, der bestaar af uforkalket, osteoidt Væv.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk; Corticalis er stærkt reduceret i Størrelse og i stor Udstrækning erstattet med nyt Knoglevæv, der ligger lige op til det oprindelige, idet det sine Steder endog udfylder hele den Tykkelse, som Corticalis tidligere indtog. Collagenet er mange Steder i Opløsning med inhomogen Modtagelighed for Farvning og Fibrillerne i kornet Henfald; Kalkindholdet her er ligeledes noget ringere end normalt.

Dyr Nr. D 56, D 57. Toxiske D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. D 56 dræbt 30 Dage, D 57 død 32 Dage efter Operationen.

Der findes nu ved Sectionen en meget ringe Callusfortykkelse af haard, benhaard Konsistens. Der er ingen abnorm Mobilitet paa Fracturstedet, men Knoglen er her særdeles skør og brækker derfor meget let.

Ved Mikroskopien ses den omtalte Fortykkelse som en periostal Callus, der bestaar af osteoide Bjælker og Brusk; der findes tillige i Marvhulen en Callus, der lukker Marvhulen paa et Stykke ud imod Fracturstedet og udelukkende bestaar af osteoide Bjælker.

De osteoide Bjælker er overalt byggede som normalt Knoglevæv med faa og spredte Endoplasmagebeter og rigeligt Exoplasma. I Callusgebetets forholdsvis vide Marvrum bestaar Marven af udifferentieret Bindevæv, der er ret fattigt paa Kar. De ved direkte Forbening opstaaede Bjælker er overalt beklædte med et særdeles kraftigt, hypertrofisk Osteoblastem; der forekommer tillige ret talrige Resorptionslakuner langs disse Bjælker.

Brusken i Callus udgør et velafgrænset Focus af ret betydelig Størrelse, der ligger udfor selve Fracturlinien, Brusken er en traadfattig Brusk, som er fattig paa Collagen men indeholder en Del Chondrin. Brusken er sine Steder noget degenereret, idet Endoplasmaomraaderne er vacuoliserede og Kærnerne smaa, pyknotiske; i Bruskexoplasmaet findes svær Kalkdegeneration med talrige, ujævnt fordelte Kalkkorn, der flere Steder til Dels flyder sammen. Brusken viser meget ringe Tendens til enchondral Ossification, et Par Steder kan en Blastemtap ses at trænge frem, og der udvikles da her Osteoblastem, der ikke er særlig godt. Derimod kan man en Del Steder paavise, at Bruskendoplasmaomraaderne efter amitotiske Kærnedelinger spreder sig i et relativt sparsomt Exoplasma, bliver polygonale og mindre, saaledes at de mere ligner Bindevævsendoplasmaomraader; samtidig forsvinder Chondrinet disse Steder. Endelig findes andre Steder blandet med Brusken nogle uregelmæssigt forkalkede Knoglebjælker af noget blæret Udseende med ret store Endoplasmaomraader og mere sparsomt, collagenfattigt Exoplasma; langs disse Knoglebjælker forekommer ingen Resorptionslakuner.

Forkalkningerne i de osteoide Bjælker er ret stærke, men noget ujævne, saaledes at de sine Steder endog er stærkere end normalt, medens man andre Steder derimod finder Bræmmer af uforkalket osteoidt Væv under det hypertrofiske Osteoblastem.

Knoglevævet i Fracturenderne er necrotisk og Collagenet viser her Tegn til Opløsning med isolerede Fibriller, der til Dels er i kornet Henfald. Af den oprindelige Corticalis forekommer kun sparsomme Rester, der staar som tynde Partier, der overalt er kantede med det nydannede Knoglevæv, som her ligger lige op til det oprindelige; nogle Steder indtages endog hele Corticalis' Tykkelse af dette nydannede Knoglevæv.

Dyr Nr. D 58, D 59. Toxiske D-Vitamindyr. Forperiode 30 Dage. Dræbte 40 Dage efter Operationen.

Der findes ved Sectionen en yderst moderat Callusfortykkelse, saa moderat, at man er noget i Tvivl om, hvorvidt Knoglen har været Sæde for en Fractur. Der er nu ingen abnorm Mobilitet paa Fracturstedet, og den Fragilitet, som man tidligere har paavist, er nu ogsaa ganske forsvunden.

Ved den mikroskopiske Undersøgelse afsløres let den tidligere Fractur, idet der ses et nydannet Knoglevæv, der ligger dels periostalt, dels i Marvhulen, hvis Lumen derved lukkes i et smalt Bælte; det nydannede Knoglevæv danner et tæt Netværk og taber sig som en Compacta jævnt paa begge Sider af Fracturstedet udenpaa Resterne af Knoglens oprindelige Corticalis. De Haverske Kanaler og Lamelsystemer i denne Compacta forløber ganske uregelmæssigt, men Vævet er iøvrigt bygget som normalt Knoglevæv med smaa, spredte Endoplasmaomraader, der anastomoserer gennem Udløbere i Primitivkanaler i det

hertil svarende rigelige Exoplasma. Udfor selve Fracturlinien er Knoglevævets Struktur ikke saa tæt, at man kan tale om en Compacta; der findes her et Knoglevæv, som bestaar af meget svære Spongiosabjælker, der er byggede som normalt Knoglevæv. I de primære Marvrum findes Marv, der bestaar af udifferentieret, forholdsvis daarligt vascula-riseret Bindevæv. Disse Spongiosabjælker er flere Steder beklædte med et kraftigt udviklet Osteoblastem, andre Steder er dette dog ikke Tilfældet, og i det compacte Knoglevæv ned langs Fracturenderne findes et saadant overhovedet ikke. Spredt i Callus, navnlig i Periferien af det spongiøse Parti ud for Fracturlinien forekommer ret talrige Resorptionslakuner. Brusk paavises ikke i Callus.

Hele Callus, saavel det spongiøse som det compacte Parti, er stærkt, omend noget uregelmæssigt, forkalket; det lykkes ingen Steder at paavise uforkalket osteoidt Væv.

Fracturendernes Corticalis er stærkt reduceret i Tykkelse. Der findes Udskæringer, der sine Steder endog strækker sig igennem hele Corticalis, og i hvilke man finder nydannet Knoglevæv, der støder lige op til det oprindelige. Dette oprindelige Knoglevæv er necrotisk, Collagenet i disse necrotiske Partier er i Opløsning med Fibrillerne i kornet Henfald; flere Steder er Kalken ligeledes ved at forsvinde herfra.

DISKUSSION

Følger vi nu Billedet af Fracturhelingen hos den med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Rotte kontinuerligt, finder vi, at dette paa mange og afgørende Punkter afviger betydeligt fra det Billede, vi saa hos det normalt ernærede Dyr.

Hvad angaar Sectionsfundene, kan vi umiddelbart efter Læsionen paavise et Hæmatom, der imidlertid forsvinder saa hurtigt, at man allerede efter 4 Dages Forløb ikke længere kan erkende dets Tilstedeværelse. Samtidig med, at Hæmatomet forsvinder, kommer der omkring Fracturenderne en moderat Opsvulmning, der strækker sig ret langt bort paa begge Sider af Fracturlinien. Fracturenderne selv holder nu sammen, men der er dog meget stærk Løshed paa Fracturstedet. Callusfortykkelsen tiltager jævnt i Størrelse og Konsistens, indtil Størrelsen allerede efter 10 Dages Forløb atter begynder at aftage; dette foregaar dog meget langsomt, saaledes at man først 40 Dage efter Operationen ikke længere kan paavise Fortykkelsen. Konsistensen af Callus tiltager meget hurtigt, hurtigere end hos de normale Dyr. Mobiliteten paa Fracturstedet aftager ogsaa ret hurtigt, saaledes at man 26 Dage efter Operationen ikke længere kan paavise abnorm Bevægelighed. Derimod karakteriseres Fracturstedet af en meget betydelig Fragilitet og Mangel paa Elasticitet, som vi allerede fra 10de Dag kan paavise; denne Tilstand medfører atter, at Knoglen hos disse syge Rotter langt lettere igen fracturerer paa dette Sted, end

den gør hos de normale. Hyperdoseringen medfører altsaa forsaavidt en hurtigere Konsolidation, som Mobiliteten aftager hurtigere end normalt, men samtidig følger hermed en Fragilitet, hvorved et ganske ringe Traume kan føre til Refractur paa Stedet. Først senere — i mine Forsøg i Perioden 30te—40de Dag — aftager denne Fragilitet og den dermed følgende forøgede Risiko for Refractur, og nu konsolideres Fracturen.

Betragter vi derefter det mikroskopiske Billede af Fracturhelingen hos disse Dyr, ser vi i det store og hele de samme Processer som hos de normale; der findes imidlertid betydelige Forskelligheder i disse Processers indbyrdes Forløb og desuden svære Forstyrrelser i Udviklingen af enkelte af disse.

Umiddelbart efter Læsionen beherskes Billedet af Fracturhæmatomet, der imidlertid resorberes saa hurtigt, at det allerede efter 4 Dages Forløb heller ikke længere kan paavises mikroskopisk.

Samtidig med, at Fracturhæmatomet resorberes, begynder Reaktioner at indfinde sig de 3 Steder, hvorfra Fracturhelingen normalt udgaar, nemlig Periostets Cambiumlag, Endostet og Marven. Disse Reaktioner indledes med en Hyperæmi med en derpaa følgende Exsudation og cellulær Emigration; der dannes paa denne Maade et endoplasmarigt Granulationsvæv, der indeholder talrige collagene Fibriller. Dette Granulationsvævs Vascularisation er hos disse Dyr dog langtfra saa god som hos de tilsvarende normale.

Idet vi nu først vil betragte den ene af de 2 Hovedprocesser, der tilsammen udgør Fracturhelingen, den direkte Ossification, ser vi, at denne indfinder sig ligesaa hurtigt som hos de tilsvarende normale Dyr; ligeledes foregaar den i Realiteten paa samme Maade som hos disse, idet Endoplasmaomraader fra Bindevævet ordner sig til Osteoblastem, i hvis Exoplasma Collagenet udskilles som fibrillære Bundter, i hvilke indesluttes Endoplasmagebeter fra Bindevævet; de yderste Ender af disse Bundter taber sig som en Kost i det omgivende Væv. Udenpaa disse collagene Bundter uddifferentieres andre Endoplasmaomraader til et nyt Osteoblastem, der hos disse Dyr er saa kraftigt, at det maa betegnes hypertrofisk (Fig. 77). De osteoide Bjælker vokser herpaa med en overordentlig Hast, samtidig med at de optager Kalk. Saaledes indeholder de ved direkte Ossification opstaaede Bjælker allerede 4 Dage efter Operationen Kalk i saa store Mængder, at det nogenlunde svarer til den Mængde, vi efter 10 Dages Forløb kunde

paavise hos de tilsvarende normale Dyr (Fig. 78); Forkalkningerne, der stadig er meget ujævne, tiltager endog saaledes, at de sine Steder er stærkere end normalt. Meget hurtigt paabegyndes ogsaa Nedbrydningsprocesser i det nydannede Væv, hvilket giver sig til Kende ved talrige Resorptionslakuner, som vi allerede efter 7 Dages Forløb kan paavise i Callus, samtidig med at den kraftige Nydannelse fortsættes af det hypertrofiske Osteoblastem. Disse Nedbrydnings- og Opbygningsprocesser fører ned langs Fracturenderne efterhaanden til Dannelse af et velordnet, compact Knoglevæv, der ligger lige op til den efterhaanden stærkt reducerede oprindelige Corticalis.

Ved den enchondrale Ossification i Callus findes hos disse Dyr svære Forstyrrelser. Meget sent begynder Endoplasmaomraaderne i Granulationsvævet udfor Fracturlinien at tiltage i Størrelse og lejre sig tættere; samtidig bliver Endoplasmaanastomoserne kortere og tykkere, indtil de til sidst flyder sammen med Exoplasmaet til en homogen, collagenrig Masse, og 7 Dage efter Operationen kan man finde ret store Mængder af dette Chondroid liggende lige udfor selve Fracturlinien. Dette Chondroid omdannes derefter ligesom hos de normale Dyr til traadfattig Brusk, idet der udskilles rigeligt Chondrin i Exoplasmaet. Denne traadfattige Brusk bliver derefter visse Steder Sæde for Degenerationsfænomener, idet Endoplasmaomraaderne bliver store, vacuoliserede og Kærnerne skrumper, bliver pyknotiske. Nogen bestemt Anordning, saaledes i »Søjler«, af Bruskendoplasmagebeterne findes ikke (Fig. 79). Overalt i dette Focus af traadfattig Brusk kan man paavise voldsomme Kalkdegenerationer i Form af talrige, til Dels sammenflydende Kalkkorn, der lejrer sig i Bruskexoplasmaet (Fig. 80). Sammen med denne Kalkdegeneration, der er langt stærkere end normalt, findes de enkelte Endoplasmaomraaders Degeneration mindre udtalt end hos de normale Dyr. Den kalkdegenererede Brusk viser uhyre ringe Tendens til enchondral Ossification; Bruskfocus bliver liggende længe og kan saaledes tydeligt paavises 30 Dage efter Fracturens Fremkomst, uden at nogen nævneværdig Nedbrydning ved Blastemtappe finder Sted, idet en saadan Destruktion kun kan paavises ganske enkelte Steder; de Steder, hvor dette er Tilfældet, dannes kun enkelte Bjælker ved enchondral Ossification, hvilket kan bevises deraf, at de centrale Partier i disse Bjælker indeholder Bruskexoplasma. Bruskfocus forandres imidlertid efterhaanden, dog paa en ganske anden Maade, idet der foregaar en Forvandling af Brusken

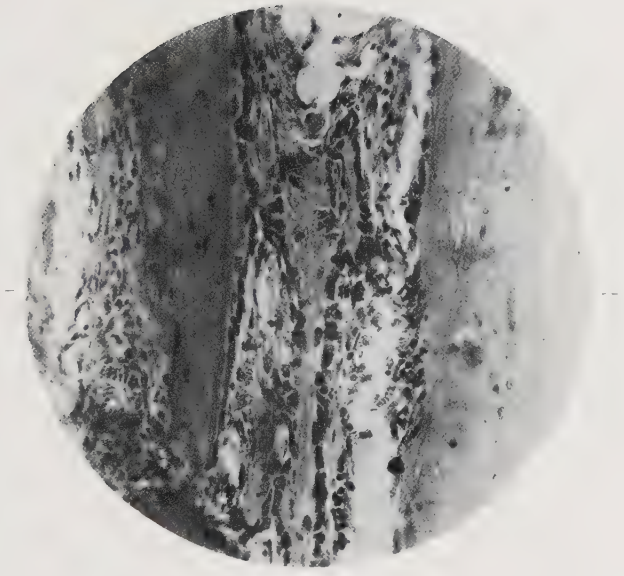


Fig. 77.

Osteoide Bjælker opstaaet ved direkte Ossification hos Rotte, der er behandlet med toxiske Doser D-Vitamin, 4 Dage efter Operationen.

O. Osteoblastem, særdeles veludviklet.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

Fig. 78.

Samme Præparat som Fig. 77.

Forkalkninger i osteoide Bjælker i Callus hos Rotte, der er behandlet med toxiske Doser D-Vitamin, 4 Dage efter Operationen.

O. Veludviklet Osteoblastem.
O. V. Osteoidt Væv.
Kn. Godt forkalkede osteoide Bjælker.

(Hæmalun-Eosin) 200 × Forst.

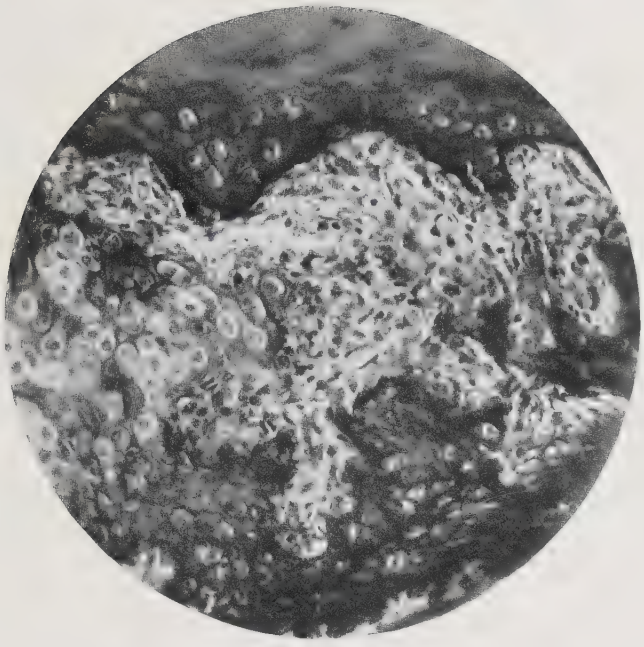


Fig. 79.

Forsøg paa enchondral Ossification i Callus hos Rotte, der er behandlet med toxiske Doser D-Vitamin, 32 Dage efter Operationen.

T. B. Traadfattig Brusk.
M. Brusken, der omdannes til Bindevæv.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

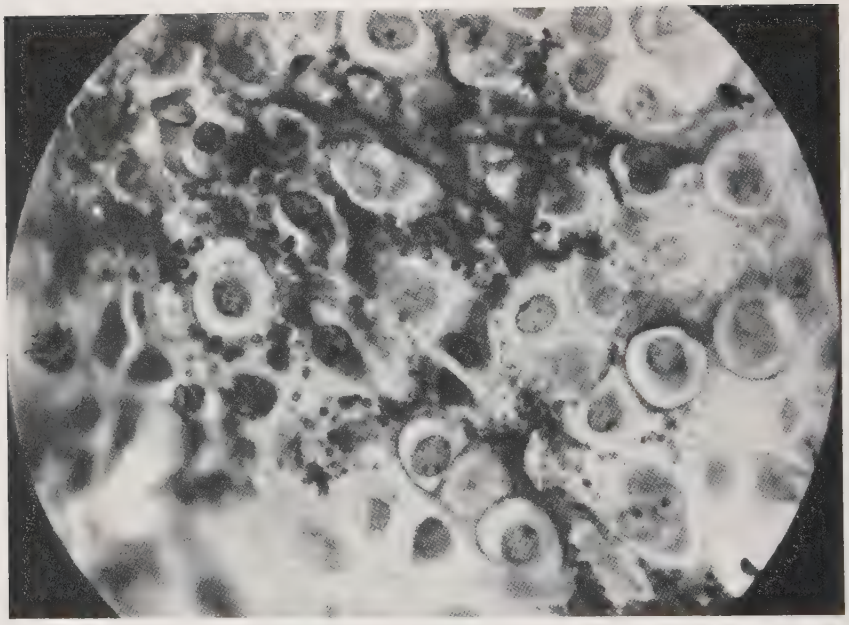


Fig. 80.

Samme Præparat som Fig. 79.

Forsøg paa enchondral Ossification i Callus hos Rotte, der er behandlet med toxiske Doser D-Vitamin, 32 Dage efter Operationen.

Tr. B. Traadfattig Brusk.
K. Kalkkorn i Bruskexoplasmaet.

(Hæmalun-Eosin) 720 × Forst. (Immersion).

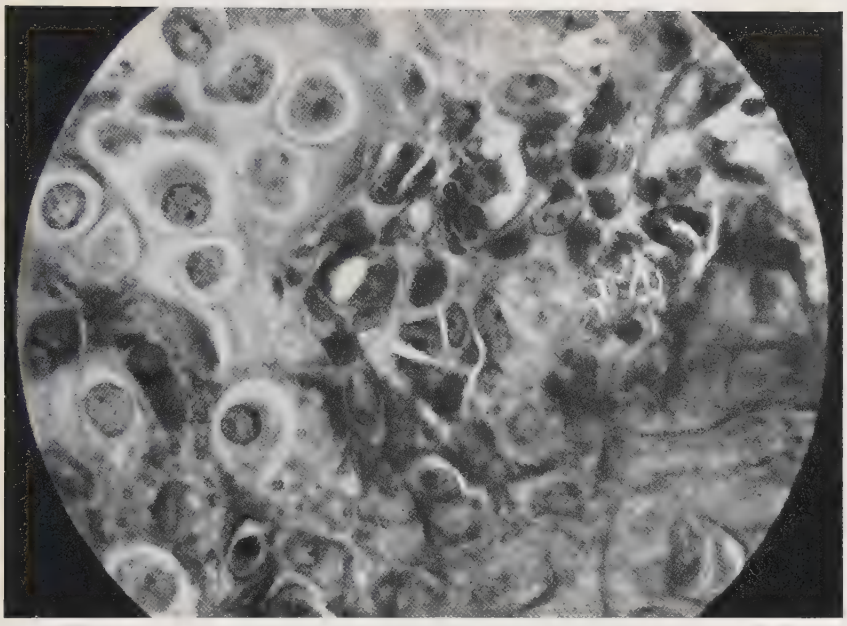


Fig. 81.

Samme Præparat som Fig. 79.

Brusk, der omdannes til Bindevæv i Callus hos Rotte, der er behandlet med toxiske Doser D-Vitamin, 32 Dage efter Operationen.

Tr. B. Traadfattig Brusk.
B. Bruskendoplasmaomraader, der er smaa, polygonale med langstrakte Kærner.
K. Kalkkorn i Bruskexoplasmaet. (Kan ses, skønt der ikke er foretaget Farvning for Kalk).

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 720 × Forst. (Immersion).

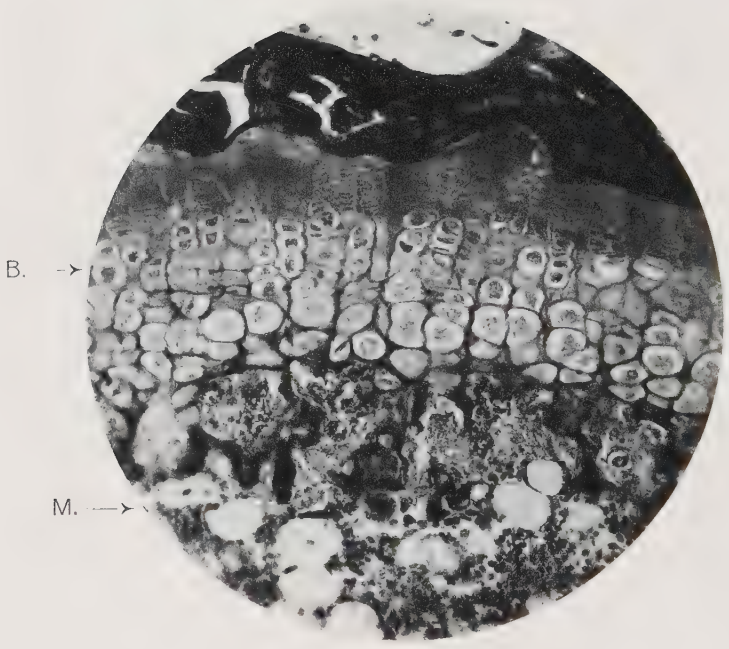


Fig. 82.

Epiphyse hos Rotte, der i 82 Dage har været standset i Vækst ved Behandling med toxiske Doser D-Vitamin.

Der ses praktisk talt ingen nydannede Knogletrabekler.

B. Brusken ses med korte »Søjler«.
M. Marvhule.

(Jærntrioxyhæmatin-Syrefuchsin Pikrinsyre) 200 × Forst.

til Bindevæv; ved denne Forvandling ses, hvorledes Bruskens Endoplasmaomraader efter amitotisk Deling bliver mindre og uddifferentierer en sparsom collagenholdig Exoplasma (Fig. 81); desuden mister de Evnen til at udskille Chondrin. Paa denne Maade omdannes Brusken fra traadfattig Brusk og bliver atter udifferentieret Bindevæv.

Den Fragilitet, man ved Sectionen paa et vist Tidspunkt paaviste i Callusmassen hos disse Dyr, bliver man nu i Stand til at forklare udfra disse Foreteelser, der atter maa antages at bero paa den daarlige Vascularisation i Callus. Der dannes nemlig, i Stedet for først elastiske, senere saavel elastiske som faste Knoglebjælker, en Brusk, der meget hurtigt kalkdegenererer. Dette Focus af kalkdegenereret Brusk ligger nu saaledes udfor Fracturlinien i lang Tid og er derved Aarsag til, at Callusmassen er særdeles brydbar paa dette Sted; senere omdannes det atter til udifferentieret Bindevæv, hvorved denne Brydbarhed yderligere forøges, medens de ved direkte Ossification dannede Knoglebjælker, der bliver staaende som et tyndt Lag tilbage omkring selve Fracturenderne, ikke er i Stand til at konsolidere Fracturen.

Hvad Fracturenderne selv angaar, vil de hos disse Dyr — ligesom hos de normale — gaa til Grunde og erstattes dels ved indirekte dels ved direkte Substitution, saaledes som det er beskrevet for de normale Dyrs Vedkommende.

Allerede ved de første Arbejder angaaende D-Vitaminets toxiske Virkninger (*Agduhr* [1-2], *Pfannenstiel* [231-232], *Kreitmar & Moll, Tammann* [283] blev det klarlagt, at denne »D-Hypervitaminose«, som *Pfannenstiel* benævnede den, foraarsager abnorme Kalkaflejringer af betydeligt Omfang i Arterierne, Myocardiet, Pulmones, Renes, Ventriklen og endelig i Intercostalmusklerne; klinisk lider Dyrene af Vægttab, Anorexi, Diarrhoer og gaar til sidst til Grunde. Denne toxiske Tilstand indvirker imidlertid ogsaa paa Knoglerne, hvilket blev iagttaget af *Weinmann,* der saa paafaldende mange »Osteoblaster« og abnormt stærke Forkalkninger i det nydannede Knoglevæv; endvidere af *Collazo og hans Medarbejdere* [54], der observerede en stærkt forøget Knoglenydannelse, der til Slut medfører en fuldstændig Omdannelse af det spongiøse Knoglevæv i Epiphyserne og de nærliggende Dele af Diaphyserne til compact; de saa tillige en præmatur Forkalkning i Bruskproliferationszonen og en Udskyden af det normale, osteoide Væv. Lignende Forandringer, hvorved »Bruskcellesøjlerne« endog ganske kunde forsvinde, blev iagttaget af *Schmidt-*

mann, der ogsaa iagttog Hyperæmi i Marven; han paaviste tillige ved massive Overdoseringer hos ældre Dyr en Omdannelse af Knoglerne, der derved bliver blødere og tyndere med en Omdannelse af compact Knoglevæv til spongiøst. *Katerbau* derimod paaviste ingen Forandringer i Knoglevævet ved Indgift af store Doser Vigantol. *Bauer & Marble* saa ved Behandling af Katte med bestraalet Ergosterol en voldsom Forøgelse af Knogletrabeklernes Antal. *Harris & Innes* [105-108] iagttog ved D-Hypervitaminose stimuleret Osteogenese, voldsomme Forkalkninger i Knoglerne og tillige — ligesom *Schmidtmann* — ved excessive Overdoseringer en Kalkresorption i Knoglerne, en Osteoporose med livlig »osteoklastisk« Nedbrydning og Ophør af Knoglevæksten. Ifølge *Harris & Innes* forøges Graviteten af disse Forandringer ved større Indgift af Calcium og Phosphor, medens de kan bringes til at forsvinde ved en Reducering af disse Mineralers Indhold i Føden. De to Forskere kom da — ligesom *L. J. Harris* ved de tidligere (p. 288) omtalte Undersøgelser — til det Resultat, at D-Vitaminets Hovedvirkning er en Virkning paa Tarmslimhinden, hvorved dennes Evne til Resorption (»Nettoabsorption«) af Calcium og Phosphor forøges. *Stepp & Kühnau* fandt en lignende Modsætning mellem en forholdsvis moderat Overdosering, ved hvilken iagttoges forøget Kalkretention i Knoglerne, og den massive Overdosering, der medfører Osteoporose.

Særdeles interessant er endelig *Wiltons* [308] Iagttagelse angaaende et Barn, hos hvem der skal have været Tale om en voldsom Overdosering med Levertran; denne Forsker iagttog nemlig Forstyrrelser i den enchondrale Ossification med abnorme Forkalkninger i Bruskproliferationszonen; han observerede tillige en Resorption af Collagenet. Efter *Wiltons* egen Angivelse minder disse Forstyrrelser meget om de Forandringer, man kan paavise ved Scorbut; dette fører *Wilton* ind paa den Opfattelse, at man ved excessiv Overdosering med D-Vitamin kan fremkalde scorbutiske Forandringer i Organismen; *Westin**) fører denne Tanke endnu videre, idet han hævder, at der i Organismen normalt skal være en Ligevægt imellem C- og D-Vitamin. En Forstyrrelse af denne Ligevægt ved en toxisk Indgift af D-Vitamin vil derfor medføre de samme Forandringer som en C-Vitaminmangel, nemlig Scorbut; omvendt vil en Indgift af store Doser C-Vitamin for-

*) *Westin, Gösta i* En socialhygienisk undersökning i Västerbottens og Norrbottens Län. Del 3. Lund 1934, p. 248.

aarsage de samme Fænomener som Mangel paa D-Vitamin, nemlig Forandringer, der svarer til Rachitis. Disse Slutninger er vel nok noget for vidtgaaende, men den Tanke, at der findes en saadan Vekselvirkning mellem Vitaminerne, er dog ikke noget nyt; saaledes har *Höjer* [131] skrevet, at de af *Agduhr* [1-2] paaviste toxiske Forandringer ved Indgift af store Doser Levertran i Virkeligheden beror paa en Mangel paa B-Vitamin, denne foraarsager da atter, at A-Vitaminet faar en toxisk Virkning; disse *Höjers* Overvejelser har dog ikke megen praktisk Interesse. I det tidligere omtalte Arbejde mente *Harris & Innes* [108] at konstatere en »Vitaminbalance« mellem D-Vitaminet og B-Vitaminet, idet en massiv Overdosering med D-Vitamin skulde medføre de samme Symptomer som Mangel paa B-Vitamin; disse Symptomer saa de endog svinde ved Indgift af B-Vitamin. Endelig maa det i denne Sammenhæng omtales, at *Mouriquand & Michel* [207] allerede 1922 i et forøvrigt alt andet end overbevisende Arbejde har gjort Rede for nogle Forsøg, hvor de ved Indgift af store Doser Levertran ($2^1/_2$ cm^3 dgl.) saa Forsøgsdyrene — Marsvin — gaa til Grunde og ved Sectionen frembyde scorbutiske Forandringer i Knoglerne. Ogsaa disse Undersøgere observerede altsaa en Antagonisme mellem Levertran og den antiscorbutiske Faktor; disse Forsøgsresultater er dog yderst omtvistelige, og senere indrømmede den ene af Forfatterne [208] da ogsaa, at denne deletære Virkning af Levertran kun fremkommer, naar Diætens Saltindhold, specielt Calciumindhold og tillige Indholdet af Aminosyrer er mangelfuldt.

Den Virkning, der er iagttaget paa Callus i mine Forsøg, bestaar — som før omtalt — blandt andet i en Forøgelse af Intensiteten af den direkte Forbeningsproces. Jeg maa i Overensstemmelse hermed antage, at D-Vitaminet kan fremme det udifferentierede Bindevævsendoplasmas Differentiering til Osteoblastem. De store Doser D-Vitamin stimulerer desuden det nydannede Knoglevævs Evne til at optage og binde Kalk i Exoplasmaet. Endelig fremmes Nedbrydningen af det nydannede Knoglevæv, hvilket giver sig Udtryk ved det store Antal Resorptionslakuner, man kan iagttage i Callus. Paa de Doser D-Vitamin, som jeg i mine Forsøg har arbejdet med, Doser, hvis Toxiditet — som omtalt — konstateres saavel ved Vægttab som ved de mikroskopisk paaviselige Forkalkninger i Organerne, kan jeg ikke paavise nogen Overvægt af Resorptionsfænomenerne i Forhold til den knoglenydannende Virksomhed, saaledes som *Harris & Innes* [108]

samt *Schmidtmann* iagttog det ved den excessive D-Vitaminoverdosering.

Foruden disse fremmende Virkninger paa de direkte Forbeningsprocesser i Callus kan man ogsaa paavise en Virkning af en ganske anden Art, nemlig en Forstyrrelse af den enchondrale Ossification, idet det dannede Bruskfocus i Stedet for at forbene atter omdannes til Bindevæv efter at have undergaaet en voldsom kornet Kalkdegeneration af samme Natur, som den *Wilton*[308] iagttog i Epiphysernes Bruskproliferationszone. Her maa ogsaa lige paapeges Modsætningen imellem Forandringerne i Bruskcallus ved Rachitis og D-Hypervitaminose, idet der paa enkelte Steder i den rachitiske Callus i hvert Fald kunde iagttages et Forsøg paa en metaplastisk Omdannelse af Brusk til Knogle, medens vi ved D-Vitamintoxicosen derimod kan paavise en Omdannelse af Brusken til Bindevæv. D-Vitaminet virker altsaa i store Doser forstyrrende paa den enchondrale Ossification; denne Virkning kan muligvis tænkes at bero paa en daarlig Vascularisation paa Grund af Kalkdegeneration i Arterierne, thi Vascularisationen i Callus er hos de af D-Vitamintoxicosen lidende Dyr adskilligt daarligere end hos de normale. Ved denne Fattigdom paa Kapillærer dannes fra Kapillærendothelierne ingen Blastemtappe, og den degenererede — endog abnormt kalkdegenererede — Brusk nedbrydes altsaa ikke ved Indvækst af saadanne.

Ogsaa i Epiphyserne hos de Dyr, der lider af D-Hypervitaminose, har jeg iagttaget en saadan Utilbøjelighed til enchondral Ossification, idet jeg i Bruskproliferationszonen finder kornede, til Dels sammenflydende Forkalkninger af samme Art som de i Callus beskrevne; Brusken ligger ligeledes her passivt hen, uden at der finder nogen Nedbrydning ved Blastemtappe Sted. Epiphysen frembyder — foruden den omtalte kornede Kalkdegeneration — det samme Billede, som ved A- og B-Vitaminmangelen blev beskrevet som Osteoporose, idet »Bruskcellesøjlerne« i den prolifererende Bruskzone ogsaa her kun i Højde andrager indtil 3 Endoplasmaomraader, medens dette Antal normalt er 10—14. Ogsaa Nydannelsen af Knogletrabekler ophører, hvorved Knoglens Marvrum kommer til at ligge lige op til selve Brusken (Fig. 82). Hos alle de Dyr, hvis Vækst jeg har standset, hvadenten denne Standsning har beroet paa A- eller B-Vitaminmangel eller paa Behandling med toxiske Doser D-Vitamin, har jeg ved den mikroskopiske Undersøgelse iagttaget denne Osteoporose i Epiphysen; jeg

tvinges derfor til at opfatte denne Osteoporose som et Udtryk for selve Vækststandsningen, et Udtryk, der ikke er specifikt for den paagældende Lidelse men ganske uspecifikt, kun forekommende som Udtryk for selve denne Standsning af Væksten. Den Forklaring, jeg har givet paa den manglende enchondrale Ossification i Callus, som dybest set beroende paa en daarlig Vascularisation, forklarer ogsaa det Faktum, at den enchondrale Ossification i Epiphyserne — saavel som den enchondrale Ossification i Callus — ved Behandling med de toxiske Doser D-Vitamin lider stærkt, idet Paavirkningen af Kapillærerne og den dermed følgende mangelfulde Dannelse af Blastemtappe maa virke i lige saa høj Grad paa Nedbrydningen af Brusken i Callus som paa Nedbrydningen af Brusken i Epiphyserne. Hos de B-vitaminunderernærede Dyr, hvor Vascularisationen ikke lider, og Blastemtappene derfor meget vel kan dannes, foregaar den enchondrale Ossification i Callus normalt, medens Knoglernes Længdevækst er standset — men paa et andet Grundlag —. Det morphologiske Udtryk for den Vækststandsning er dog ligeledes her Osteoporosen i Epiphyserne; her findes ingen Relation imellem Knoglevækst og Knogleregeneration.

Først efter at Bruskfocus atter er destrueret til udifferentieret Bindevæv, konsoliderer Fracturen sig, idet dette udifferentierede Bindevæv meget hurtigt ved direkte Ossification nydanner osteoide Bjælker, der forbener ved at optage Kalk i Exoplasmaet; disse nydannede Spongiosabjælker nedbrydes og ombygges meget hurtigt paa en saadan Maade, at Knoglens hensigtsmæssige Struktur genoprettes (»Transformationsprocessen«).

RÉSUMÉ

Idet vi sammenholder Fracturhelingsprocessens Forløb hos de med toxiske D-Vitamindoser behandlede Dyr med dens Forløb hos de normale, ses følgende:

1) Fracturhæmatomet resorberes ligesaa hurtigt som hos de normale Dyr.
2) Regenerationen udgaar fra Periost, Endost og Marv og indledes ligesom hos de normale Dyr med en
3) Betændelse, hvorved dannes et Granulationsvæv, der er daar-

ligere vasculariseret end hos de normale Dyr. Granulationsvævet er rigt paa collagene Fibriller; disse

4) aflejres i Bundter, der forbener ved direkte Ossification; denne Proces foregaar særdeles hurtigt og livligt.

5) Der dannes udfor Fracturlinien Brusk paa normal Maade, men

6) denne Brusk forbener ikke enchondralt; den ligger derimod længe passivt, bliver i Exoplasmaet Sæde for voldsom kornet Kalkdegeneration, hvorefter

7) den atter nedbrydes til udifferentieret Bindevæv,

8) fra dette Bindevæv sker derefter secundært en direkte Forbening, og først nu konsoliderer Fracturen, der tidligere har udmærket sig ved en overordentlig Fragilitet paa Fracturstedet.

KONKLUSIONER

Vi vil nu atter engang følge Fracturhelingsprocessens forskellige Komponenter for derved at se, hvorledes disse paavirkes af det forskellige Vitaminindhold i Ernæringen; jeg vil dog denne Gang begynde med at beskrive det mikroskopiske Billede, for senere at gaa over til de biologiske Processers Resultater, saaledes som de manifesterer sig i Sectionsfundene.

Hos alle de Dyr, som jeg har undersøgt ved mine Forsøg, har de første Dage efter Operationen været domineret af den ved denne fremkomne Blødning, idet man paa dette Tidspunkt kan iagttage et Hæmatom saavel omkring Fracturstedet som imellem Fracturenderne og i det yderste Stykke af Marvhulen. Dette Hæmatom spiller ingen væsentlig Rolle for Regenerationen, det resorberes meget hurtigt og kan saaledes efter allerede 4 Dages Forløb ikke paavises hverken makroskopisk eller mikroskopisk. Denne Resorption af Blodextravasatet er ret stærkt forsinket hos de scorbutiske og i ringere Grad hos de med A-vitaminfri samt A- og D-vitaminfri Kost ernærede Dyr.

Fracturhelingen indledes altid med betændelsesagtige Reaktioner fra saavel Periostets Cambiumlag som fra Endostet og det yderste Stykke af Marvhulen. De scorbutiske Dyr udviser i denne Henseende en kendelig Forsinkelse i Forhold til de normale, saaledes at den traumatiske Betændelse, som der her er Tale om, først indfinder sig 8—10 Dage efter Operationen; inden dette Tidspunkt ligger Fracturenderne ganske passive, reaktionsløse hen. Det er da hos alle Dyrene det ved denne Betændelse dannede Granulationsvæv, der først forener Fragmina og holder dem sammen. Dette Granulationsvæv er, undtagen hos de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Dyr, stærkt vasculariseret og udmærker sig navnlig ved sit store Indhold af collagene Fibriller. Denne store Rigdom paa Collagen kan man dog ikke paavise hos de scorbutiske Dyr, hos hvilke en manglende Evne til at danne

Collagen spiller en overordentlig stor Rolle for Forløbet af Fracturhelingen. Den manglende Evne til at danne Collagen er jo — som tidligere omtalt — et væsentligt Hovedtræk for C-Avitaminosen iøvrigt.

Idet vi først vil klarlægge, hvilke Forskelligheder den direkte Ossification er underkastet hos de forskellige Dyr, maa vi straks erkende, at denne Form for Forbening i Callus spiller en særdeles fremtrædende Rolle hos alle de Dyr, der har været paa Forsøg. Denne direkte Callusossification, der foregaar paa den Maade, at Granulationsvævets Endoplasmaomraader ordner sig til Osteoblastem, i hvis Exoplasma de collagene Fibriller aflejres som fibrillære Bundter, udenpaa hvilke uddifferentieres nyt Osteoblastem, maa selvsagt være stærkt hæmmet hos den scorbutiske Organisme af den simple Grund, at denne Organismes Evne til at danne Collagen er nedsat i saa betydelig Grad. En anden Grund til, at Forløbet af den direkte Ossification er stærkt hæmmet hos det scorbutiske Individ, er den, at dettes Evne til at uddifferentiere Osteoblastem er saa overordentlig ringe, og det Osteoblastem, der endelig dannes, er saa atrofisk, at det næppe kan karakteriseres som Osteoblastem; disse Ejendommeligheder maa atter betinge, at den fortsatte Nydannelse af Knoglevæv ved den direkte Ossification hos disse Dyr maa lide stærkt. Hverken hos de rachitiske eller hos de B_1-B_2-, A-, eller A-D-vitaminunderernærede Dyr ses nogen Formindskelse af Evnen til at nydanne Væv ved direkte Ossification, eller nogen Forsinkelse i Forløbet af denne Proces. Hos de rachitiske Dyr ses endog herved en forøget Vævsnydannelse. Ogsaa hos de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Dyr ses en livlig Nydannelse ved direkte Ossification. I Callus hos alle de her nævnte Dyr udvikles Osteoblastemet særdeles godt, hos de toxisk D-vitaminbehandlede endda saa meget stærkere end normalt, at man maa benævne det hypertrofisk. Det veludviklede Osteoblastem har hos alle Dyrene i fuld Udstrækning bevaret Evnen til Nydannelse af osteoidt Væv.

Den anden af de to Komponenter, der tilsammen udgør den samlede Fracturhelingsproces, den enchondrale Ossification, paavirkes ligesom den direkte Forbening meget forskelligt af de forskellige Ernæringsfaktorer. Forudsætningen for den enchondrale Ossification er en Dannelse af Brusk i Callus, en Bruskdannelse, der gaar over et Stadium, hvor Vævet er rigt paa Collagen men fattigt paa Chondrin

og iøvrigt i Strukturen minder om Brusk (Chondroid). Denne Dannelse af Chondroid og derefter af Brusk kan overhovedet ikke paavises hos den scorbutiske Organisme. Hos det A-vitaminfrit ernærede Individ ses en stærk Hæmning af denne Bruskdannelse, hvad enten denne Organisme faar sufficiente Tillæg af D-Vitamin eller ej. Derimod foregaar Dannelsen af Brusk i fuld Udstrækning saavel hos de B_1-B_2-vitaminunderernærede Dyr som hos de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede, og vi faar derfor hos disse et fuldstændig normalt Focus af traadfattig Brusk, der ligger udfor selve Fracturlinien. Hvad endelig de rachitiske Dyr angaar, dannes Brusken til Overmaal i endog meget store Mængder, saaledes at Fracturhelingens morphologiske Billede paa et vist Tidspunkt er ganske behersket af denne overordentlig stærke Bruskudvikling. Hos de normale Dyr saavel som hos de B_1-B_2-vitaminunderernærede, A- og A-D-vitaminfrit ernærede Dyr ses den dannede Brusk at forbene udelukkende ved enchondral Ossification, idet den, efter at have udvist Degenerationsfænomener og en vis diffus Forkalkning i Exoplasmaet, nedbrydes ved Fremtrængen af stærkt vasculariserede Blastemtappe, der fortrænger Bruskendoplasmaet og ved at uddifferentiere Osteoblastem langs Lakunerne i Brusken bliver Aarsagen til Dannelsen af nyt Knoglevæv. Ogsaa hos de rachitiske Dyr ses en saadan Nedbrydning ved Hjælp af Blastemtappe. Hos disse kan man desuden paavise en ejendommelig Omdannelse af Brusken; denne Forvandling maa tydes som en Art Metaplasi, idet der ved direkte Omdannelse fremkommer et Væv, der noget minder om Knoglevæv, men det er dog yderst tvivlsomt om virkeligt, fuldt uddifferentieret Knoglevæv kan opstaa paa denne Maade selv hos den rachitiske Organisme. Hos de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Dyr ses ingen nævneværdig Nedbrydning ved Blastemtappe. I Brusken, der til en vis Grad degenererer, fremkommer meget voldsomme Forkalkninger i Form af Kalkkorn overalt i Bruskexoplasmaet, derefter gaar Brusken til Grunde, idet den nedbrydes, Chondrinet bortskaffes, og saaledes opstaar atter et udifferentieret Bindevæv, der kan begynde forfra med den direkte Ossification. Et andet Karakteristikum, i hvilket vi muligvis maa se Aarsagen til denne ødelagte enchondrale Ossification, er den daarlige Vascularisation af det udifferentierede Bindevæv overalt i Callusgebetets Marvrum; dette maa atter tænkes at bero paa Forkalkninger i Arterierne hos disse Dyr, hvorved »Brudhyperæmien» (*Lexer*) vanskeligere indtræffer.

Hos næsten alle Dyrene er den i Marvhulen liggende Callus af betydelig mindre Udstrækning end den periostale, kun hos de rachitiske Individer kan man i Marvhulen paavise næsten compacte Masser af osteoidt Væv i langt større Udstrækning end normalt.

Ogsaa Forkalkningsforholdene i Callus frembyder meget forskellige Forhold hos de forskellige Dyr. Hos den scorbutiske Organisme forkalker de osteoide Bjælker i Callus særdeles hurtigt og meget voldsommere end normalt, hvilket sammen med det uhyre ringe Indhold af Collagen bringer Callus til at miste sin Elasticitet og i Stedet blive meget skør. Hos de B_1-B_2-vitaminunderernærede saavel som hos de A- og A-D-vitaminfrit ernærede Dyr finder Forkalkninger i Callus Sted i samme Udstrækning som hos de normale. Dette er ogsaa Tilfældet hos de med toxiske D-Vitamindoser behandlede Dyr, hvor vi ser de ved direkte Ossification opstaaede Bjælker forbene paa normal Maade, selvom den Hurtighed, hvormed dette foregaar, er langt større end normalt. Ganske anderledes stiller Forholdene sig ved Rachitis, ved hvilken Sygdom det ikke er muligt at paavise nævneværdige Forkalkninger i de store Masser af nydannet Væv, der følgelig persisterer som osteoidt Væv; enkelte Steder kan man dog finde sparsomme Forkalkninger, men som Helhed optager Callus hos den rachitiske Organisme ikke Kalk.

Saavel Nydannelsen af de osteoide Bjælker som Forkalkningerne, hvorved disse Bjælker færdigdannes, finder hurtigst Sted i de Gebeter af Callus, der ligger længst fjernet fra Fracturlinien (»periostal Fjernreaktion«); dette er Tilfældet saavel hos de normale, som hos alle de syge Dyr, som jeg har undersøgt; dette stemmer ogsaa med, at den »periostale Fjernreaktion« beror paa statiske Forhold, der ikke lader sig paavirke af Forandringer i Diæterne. At den hos Rotterne spiller en langt ringere Rolle end hos Marsvinene beror — som omtalt — paa Forskelligheder i Fibulas Anatomi hos disse to Dyrearter.

Transformationsprocessen lader sig ikke paavirke af Diætens Vitaminindhold, idet den i Realiteten foregaar ganske paa samme Maade hos de Dyr, hvor Ombygningen angaar normalt Knoglevæv, som hos de, hvor det drejer sig om pathologisk.

Knoglevævet i Fracturenderne henfalder hos alle de forskellige Dyr, til hvilken Gruppe de end maatte høre, delvis i Necrose og resorberes i vid Udstrækning; ogsaa vitale Knoglepartier resorberes; derimod erstattes de henfaldne Partier, som naturligt er, med det for

de forskellige Dyregrupper særegne Knoglevæv; saaledes vil ved den direkte Substitution store Knoglepartier nedbrydes og erstattes ved Indvækst af osteogent Væv, der f. Ex. hos den scorbutiske Organisme ikke, eller kun i meget ringe Grad, formaar at uddifferentiere Osteoblastem og paa denne Maade nydanne Knoglevæv i Lakunerne. Hos de rachitiske Dyr erstattes Defekterne med uforkalket, osteoidt Væv, medens de hos de B_1-B_2-vitaminunderernærede og hos de A- og A-D-vitaminfrit ernærede samt hos de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Dyr udfyldes med ganske normalt Knoglevæv.

For at naa til Klarhed over, hvad disse mikroskopiske Fund betyder med Hensyn til Knoglen som saadan, er det nødvendigt at sammenholde dem med Resultaterne af de makroskopiske Undersøgelser, saaledes som de foreligger ved Sectionerne.

Hos de scorbutiske Dyr finder vi længe en fuldstændig løs Fractur, der først 26 Dage efter Operationen viser en meget moderat Callusopsvulmning, der som en for hvert Fragmen for sig isoleret Fortykkelse slet ikke er i Stand til at holde Fracturenderne sammen indenfor det Tidsrum, som jeg har kunnet følge. Alt dette er en naturlig Konsekvens af de for den scorbutiske Organisme særegne Ejendommeligheder ved Knogledannelsen og dermed ogsaa Fracturhelingen. De Ejendommeligheder, som der her er Tale om, er den mangelfulde Udvikling af Osteoblastem og dermed følgende mangelfulde Evne til at nydanne Knoglebjælker, det ringe Collagenindhold og de voldsomme Forkalkninger i de spinkle Knoglebjælker, der dannes, og endelig det, at der ikke som normalt i Callus findes et Bruskfocus, der først elastisk og bøjeligt holder Fracturenderne sammen og endelig forbener enchondralt, hvorved Fracturen konsolideres. Ogsaa det, at Fracturenderne ved Necrose og Nedbrydning af det necrotiske Væv retraherer sig, uden at vi hos den scorbutiske Organisme opnaar en tilsvarende Nydannelse af Knoglevæv til at udfylde de fremkomne Defekter, spiller en væsentlig Rolle for Billedet af Fracturhelingen, saaledes som det foreligger hos de scorbutiske Dyr.

Den manglende Bruskudvikling i Callus hos de A- og A-D-vitaminfrit ernærede Dyr bevirker ikke nogen forsinket Heling eller daarligere Konsolidation end normalt, hvilket fremgaar af Sectionsfundene; vi maa derfor tænke os, at den enchondrale Forbenings Funktion her overtages af den direkte Ossification. Dette maa selvfølgelig medføre, at Elasticiteten i Fracturlinien i en vis Periode er ringere end normalt,

nemlig i den Periode hvor Callus almindeligvis indeholder Brusk; senere, naar de nydannede collagenrige og dermed elastiske Bjælker forbener og bliver solide, findes der derimod ingen Forskel i Konsolidationen mellem de her omtalte Forsøgsdyr og de normale.

Det, at Fracturerne hos de rachitiske Dyr ikke konsolideres, beror ikke paa manglende Nydannelse af Væv men paa manglende Evne til Forbening i dette nydannede Væv; tværtimod forekommer det nydannede Væv i Overskud, hvilket ogsaa makroskopisk giver sig Udtryk i de store Callusfortykkelser af bruskagtig Konsistens. Denne Hyperproduktion af Osteoid er dog næppe nogen karakteristisk Egenskab for de rachitiske Dyr; den maa snarere tænkes at bero paa mekaniske Forhold, idet Belastningen af den lidet modstandsdygtige osteoide Callus maa tænkes at betinge nye Aflejringer af osteoidt Væv, der saaledes ved sin store Mængde forsøger at holde Ligevægt med de mekaniske Kræfter.

Hvad endelig de med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Dyr angaar, ses den direkte Ossification at foregaa overordentlig stærkt og hurtigt, hvorved vi tidligt faar en betydelig Fasthed paa Fracturstedet; der kan dog samtidig paavises en betydelig Fragilitet og dermed følgende Brydbarhed, hvilket imidlertid har sin ganske naturlige Forklaring, idet den dannede Brusk kalkdegenererer og bliver skør, saaledes at det elastiske Sammenhold, som denne ellers betinger paa Fracturstedet, udebliver; dette er i endnu højere Grad Tilfældet, naar Brusken atter nedbrydes til udifferentieret Bindevæv; de nydannede Knoglebjælker er paa dette Tidspunkt endnu ikke saa massive og veludviklede, at de formaar at foraarsage et saavel fast som elastisk Sammenhold paa Fracturstedet; først naar det udifferentierede Bindevæv — ret hurtigt — atter forbener ved direkte Forbening, konsolideres Fracturen endeligt.

Hvad specielt Rachitis angaar, maa man ikke overse den tidligere omtalte Kendsgerning, at den Rachitis, der fremkaldes ved Mac Collums Fødeblanding 3143, ikke er en ren D-Avitaminoserachitis, idet denne Fødeblandings Sammensætning af Salte absolut ikke er hensigtsmæssig. Det kan derfor have en vis Interesse at undersøge, hvorledes Fracturhelingen foregaar hos Dyr, der ernæres med en Kost, hvis Saltindhold er sufficient, og hvis eneste Defekt er manglende Indhold af D-Vitamin. Det, at Fødens Saltindhold har en vis Indflydelse paa Fracturhelingen, er iagttaget klinisk af *Mac Collum* [170],

klinisk og experimentalt af *Petersen* [226-227] og experimentelt af *Roegholt* i det tidligere omtalte Arbejde; endvidere af *Otsuki* og *Rabl* [236] samt af *Mc Keown, Lindsay, Harvey & Lumsden* [180-181], der fandt, at Konsolidationen afhænger af Fødens Phosphorindhold i langt højere Grad end af dens Indhold af Calcium. Dette Resultat staar i afgjort Modstrid med *Hellners* [113], idet det ikke lykkes denne Forsker at paavirke Fracturhelingen ved Ændringer i Kostens Indhold af Phosphor.

En andet Spørgsmaal, det i Sammenhæng med de her udførte Forsøg kunde have Interesse at undersøge, er det, om en gennem længere Tid (1 Aar eller mere) vedligeholdt Rachitis influerer paa Konsolidationen i en saadan Grad, at vi ikke til sidst alligevel faar en vis Fasthed paa Fracturstedet.

En gennem længere Tid (1 Aar eller mere) vedligeholdt moderat Scorbut maa ogsaa antages at influere stærkt paa Fracturhelingsprocessen, det er saaledes sandsynligt, at vi derved faar dannet en Pseudarthrose paa Fracturstedet, et Forhold, som det ogsaa kunde have en vis Interesse at faa opklaret.

Endelig kan det ogsaa have Interesse experimentelt at undersøge, om Fracturhelingen er forsinket hos Dyr paa partiel Inanition, idet talrige kliniske Iagttagelser kunde tyde paa, at dette er Tilfældet. At de Forandringer i Helingsprocessen, jeg har iagttaget ved de Sygdomme, der hos Dyrene medfører Marasme eller partiel Inanition, er specifike for den Tilstand, der har foraarsaget Marasme, fremgaar for det første deraf, at disse Forandringer er forskellige hos de forskellige Dyregrupper, og endvidere deraf, at vi ved mangelfuld Ernæring med B-Vitaminkomplexet ikke ser nogen Forandring i Helingsprocessen, endskønt Dyrene ogsaa ved denne Tilstand til en vis Grad lider af Marasme; deres Vækst er i alt Fald standset eller rettere i Hvile, saa længe Dyret holdes paa den mangelfulde Ernæring.

Kort resumeret ses det, *at C-Vitaminmangelen virker hæmmende paa den traumatiske Betændelse, der indleder Fracturhelingen; endvidere paa det udifferentierede Bindevævs Evne til at uddifferentiere Osteoblastem, og endelig paa Dannelsen af Collagen; desuden foraarsager den voldsomme Forkalkninger i de nydannede osteoide Bjælker. B_1-B_2-Vitaminunderernæringen ses ikke at have nogen Indflydelse paa Fracturhelingens Forløb. Saavel en isoleret A-Vitaminmangel som en kombineret Mangel paa A- og D-Vitamin medfører*

en mangelfuld Dannelse af Brusk i Callus. Rachitis foraarsager en voldsom Hyperproduktion af Brusk og af osteoidt Væv i Callus, men det nydannede Vævs Evne til at optage og binde Kalk er yderst mangelfuld. Endelig medfører Behandling af Organismen med toxiske Doser D-Vitamin en Ødelæggelse af den i Callus dannede Brusk, der atter bliver til udifferentieret Bindevæv; dette Bindevæv forbener derefter direkte; den direkte Ossification foregaar særdeles livligt.

RÉSUMÉ

I.

1) Tidligere Undersøgelser angaaende Vitaminsygdommenes Indflydelse paa Fracturhelingsprocessen gennemgaas.
2) Der beskrives et nyt Instrument, hvormed tidligere Fejlkilder bortelimineres, idet det er muligt at bibringe Forsøgsdyrene — Rotter og Marsvin — subcutane Fibulafracturer uden Dislocation.

II.

1) Forsøgsteknik og Diæt angaaende Marsvin gennemgaas.
2) Man beskriver derpaa Fracturhelingsprocessen hos det normalt ernærede Marsvin; denne Proces udgaar fra Periostets Cambiumlag, Endostet og Marven; Periostet ses at være den betydeligste Faktor ved Fracturhelingen; Processen indledes med en traumatisk Betændelse, der fører til
3) Dannelsen af et Granulationsvæv, som udmærker sig ved sit store Indhold af collagene Fibriller.
4) Der skelnes skarpt imellem 2 ganske forskellige Komponenter i Fracturhelingsprocessen, nemlig for det første en direkte Ossification, idet det udifferentierede Bindevæv uddifferentierer Osteoblastem, i hvis Exoplasma de collagene Fibriller aflejres i Bundter, udenpaa hvilke uddifferentieres nyt Osteoblastem; Bundterne optager derefter Kalk i Exoplasmaet.
5) Den anden Komponent i Fracturhelingsprocessen er den enchondrale Ossification, idet en Del af Bindevævet gennem et Overgangsstadium (Chondroid) omdannes til Brusk; denne Brusk, der altid ligger udfor selve Fracturlinien, forbener udelukkende enchondralt.
6) Direkte Overgang fra Brusk til Knogle ved Metaplasi forekommer ikke.

7) Der beskrives en »periostal Fjernreaktion«, der fremkommer ved, at Helingsprocessen skrider hurtigst frem i de Partier af Callus, der ligger fjernest fra Fracturlinien, og i de tidlige Stadier findes Callus ligeledes størst et Stykke fra denne.
8) Callus omformes ved »Transformationsprocessen«, hvorved den faar en for Knoglens Funktion hensigtsmæssig Struktur.
9) Fracturenderne necrotiserer, deres Erstatning foregaar for det første ved indirekte Substitution, hvorved forstaas Substitution ved lakunær Resorption og derpaa følgende Apposition, hvilket foregaar ved det vitale Knoglevæv; for det andet ved direkte Substitution ved Henfald af Collagenet og Kalken i det necrotiske Omraade (»intracorticalt Henfald af dødt Knoglevæv«) og en derpaa følgende Indvækst af udifferentieret Bindevæv (osteogent Væv), hvorfra uddifferentieres Osteoblastem, der udfylder Defekterne med nydannet Knoglevæv; dette foregaar ved det døde Knoglevæv.

III.

1) Man beskriver dernæst Fracturhelingsprocessens Forløb hos det scorbutiske Marsvin. Den første Ejendommelighed ses at være den meget sene Optræden af den indledende, traumatiske Betændelse, den næste
2) en overordentlig Fattigdom paa Collagen i saavel Granulationsvævet som senere i de nydannede osteoide Bjælker, endvidere
3) en overordentlig daarlig Udvikling af Osteoblastem, idet det udifferentierede Bindevævs Evne til Differentiering er stærkt nedsat. Af den Grund ses tillige
4) en meget sparsom Udvikling af de osteoide Bjælker i Callus, hvorved Marvrummene relativt indtager en langt større Plads end normalt.
5) De nydannede osteoide Bjælker forkalker meget voldsomt, langt stærkere end hos de normale Dyr.
6) Der dannes ikke Brusk i Callus hos den scorbutiske Organisme.

Endelig ses, at

7) Substitutionen af de necrotiserende Fracturender ikke holder Trit med Nedbrydningen af disse.
8) Slutresultatet af Fracturhelingsprocessen er hos de ved Forsøgene iagttagne Dyr en Pseudarthrose paa Fracturstedet.

9) Man efterprøver *Israel-Fränkels* Refracturforsøg men finder hos den scorbutiske Organisme ingen spontan Refractur af en een Gang konsolideret Fractur.
10) Man forsøger at forklare *Israel-Fränkels* Resultater saavel som de gamle kliniske Iagttagelser som »schleichende Fraktur« *(Seeliger)* paa de scorbutisk forandrede Knogler.

IV.

1) Dernæst gøres Rede for Forsøgsopstilling og Ernæringsform angaaende Forsøg med Rotter.
2) Man beskriver Fracturhelingsprocessens Forløb hos den normalt ernærede Rotte, og finder her de samme biologiske Processer som hos Marsvinet; hos Rotten dog noget hurtigere forløbende.
3) Brusken i Callus spiller hos Rotten en større Rolle end hos Marsvinet, hvilket tilligemed den Kendsgerning, at Processerne hos Rotten forløber hurtigere
4) forsøges forklaret udfra det Faktum, at Forsøgsrotterne med Hensyn til Knoglesystemets Udvikling relativt er langt yngre end de til Forsøgene anvendte Marsvin.
5) Den »periostale Fjernreaktion« ses hos Rotten at spille en ringere Rolle end hos Marsvinet, hvilket forklares udfra den til Undersøgelserne anvendte Knogles anatomiske Forskel hos de to Dyrearter.

V.

1) Man beskriver Fracturhelingsprocessens Forløb hos B_1-B_2-vitaminunderernærede Rotter, og finder, at den hos disse Dyr forløber fuldstændig normalt, hvorpaa
2) Kontrasten imellem den fuldt bevarede Knogleregeneration og den standsede Længdevækst i Knoglerne paapeges.

VI.

1) Fracturhelingsprocessens Forløb hos den A-vitaminfrit ernærede Rotte beskrives; der findes her en noget langsommere Resorption af Fracturhæmatomet end normalt.
2) Den direkte Ossification foregaar paa normal Maade, hvorimod
3) ses en betydelig Hæmning i Dannelsen af Brusk i Callus, hvilket opfattes som et for A-Vitaminmangelen specifikt Fænomen.

4) Den dannede Brusk forbener ligesom hos de normalt ernærede Dyr udelukkende enchondralt.
5) De nydannede Vævs Evne til at optage og binde Kalk er normal, hvorved
6) Fracturen konsolideres ligesom hos de normale Dyr og indenfor samme Tidsrum.

VII.

1) Fracturhelingsprocessen hos Dyr lidende af Rachitis beskrives. Der ses ligesom hos de normale Dyr en direkte Ossification, der hos den rachitiske Organisme
2) fører til en voldsom Hyperproduktion af osteoidt Væv. Der ses tillige en
3) Hyperproduktion af Brusk.
4) Den dannede Brusk omdannes ved enchondral Ossification, hvorved dannes store Masser osteoidt Væv.
5) En Del af Brusken omdannes paa en ejendommelig Maade, der maa opfattes som et Forsøg paa Dannelse af Knoglevæv direkte ved Metaplasi.
6) Den i Marvhulen liggende Callus dannes ligeledes hos den rachitiske Organisme i langt større Udstrækning end normalt.
7) Det nydannede osteoide Vævs Evne til at optage og binde Kalk og derved forbene er stærkt nedsat eller næsten ophævet.
8) Fracturenderne necrotiserer og erstattes med uforkalket, osteoidt Væv.
9) Ved disse Processer dannes meget store Callusmasser af bruskagtig Konsistens, men
10) Fracturen konsolideres ikke, hvilket beror paa det nydannede Vævs bristende Evne til at optage og binde Kalk.

VIII.

1) Man beskriver Fracturhelingens Forløb hos de med kombineret A-D-vitaminmanglende Kost ernærede Dyr; man finder her ganske de samme Ejendommeligheder, som forekom ved den isolerede Mangel paa A-Vitamin.
2) Man forsøger — specielt hvad Evnen til at optage Kalk angaar — en Forklaring, der gaar ud paa, at den anvendte Fødeblanding (Fødeblanding 11) dels indeholder noget D-Vitamin, dels

indeholder Salte i et for Organismen forholdsvis gunstigt Forhold, hvorved Chancerne for Udviklingen af en Rachitis nedsættes stærkt. I denne Sammenhæng betones ogsaa, at

3) den Rachitis, der fremkaldes af Mac Collums rachitogene Kost (Fødeblanding 3143), ikke beror paa en ren D-Hypovitaminose, men i meget høj Grad er en Saltrachitis.

IX.

1) Endelig beskrives Fracturhelingsprocessen hos den med toxiske Doser D-Vitamin behandlede Rotte, hvis Grundkost er Mac Collums rachitogene Fødeblanding 3143. Man finder her en daarlig Vascularisation i Granulationsvævet, der imidlertid er rigt paa collagene Fibriller.
2) Der foregaar en livlig direkte Ossification, idet det udifferentierede Bindevæv i saa overordentlig høj Grad har Evne til at uddifferentiere Osteoblastem, at dette bliver hypertrofisk.
3) De nydannede osteoide Bjælkers Evne til at optage og binde Kalk er fuldt ud bevaret eller endog forøget, hvorved Forbeningen foregaar hurtigere end normalt.
4) Brusk dannes i normal Mængde, men den dannede Brusk
5) kan ikke forbene ved enchondral Ossification, idet den
6) først bliver Sæde for rigelige til Dels sammenflydende Udfældninger af Kalkkorn, dernæst
7) nedbrydes og bliver til udifferentieret Bindevæv.
8) Dette Bindevæv forbener da secundært ved direkte Ossification.
9) Resultatet af den hæmmede enchondrale Ossification af den kalkdegenererede Brusk bliver en Fragilitet af Fracturstedet, hvorved Refractur lettere opstaar. Denne Fragilitet forsvinder imidlertid atter, naar den secundære direkte Ossification har fundet Sted, men Konsolidationen er paa denne Maade blevet en Del forsinket.

BIBLIOGRAFI

DE MED * MÆRKEDE ARBEJDER ER IKKE CITEREDE I TEKSTEN

1. *Agduhr, Erik:* Torsklevertran under vissa betingelser — ett gift för organismen?
Svenskt Veterinärtidskrift **30**, 1925, p. 155-157.

2. — — *:* Changes in the Organism caused by Cod-liver Oil added to the Food.
Acta pædiatrica **6**, 1926-1927, p. 165-179.

3. *Allodi, Federigo:* Effetti della somministrazione di olio radioattivo sulla rigenerazione delle ossa.
Monitore zool. ital. **37**, 1926, p. 264-267.

4. — — *:* La rigenerazione delle ossa durante la somministrazione di olio radioattivo.
Rassegna internazionale di clinica e terapia **8**, 1927, p. 458-473.

5. *Alwens:* Ueber die Beziehungen der Unterernährung zur Osteoporose und Osteomalazie.
Münch. med. Wochenschr. **66** II, 1919, p. 1071-1075.

Anson, George, se Walter, Richard.

6. *Aschoff, L., & Koch, W.:* Skorbut.
(Veröffentlichungen aus d. Gebiete der Kriegs- u. Konstitutionspathologie Heft 1.) Jena 1919.

7. *Axhausen, Georg:* Histologische Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **91**, 1908, p. 388-428.

8. *Axhausen, Georg:* Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Lehre von der freien Transplantation beim Menschen und beim Tiere.
Beihefte zur Med. Klin. **4**, 1908, p. 23-58.

9. — — *:* Die histologischen und klinischen Gesetze der freien Osteoplastik auf Grund von Thierversuchen.
Arch. f. klin. Chir. **88**, 1909, p. 23-145.

10. — — *:* Ueber den Vorgang partieller Seqvestrierung transplantirten Knochengewebes nebst neuen histologischen Untersuchungen über Knochentransplantation am Menschen.
Arch. f. klin. Chir. **89**, 1909, p. 281-302.

11. *Baetzner, Wilhelm:* Über experimentelle freie Periostverpflanzung.
Arch. f. klin. Chir. **118**, 1921, p. 504-506.

12. *Bancroft, F. W.:* The Use of small Bone Transplantats in Bridging a Bone Defect.
Ann. Surg. **67**, 1918, p. 457-459.

13. * — — *:* Process of Union after Fracture.
Ann. Surg. **90**, 1929, p. 546-555.

14. *Barlow, Thomas:* On Cases described as »Acute Rickets« which are probably a Combination of Scurvy and Rickets.
Med.-chir. Trans. **66**, 1883, p. 159-220.

15. *Barth, Arthur:* Zur Frage der Vitalität replantirter Knochenstücke.
Berl. klin. Wochenschr. **31**, 1894, p. 340-341.

16. — — *:* Ueber Osteoplastik in histologischer Beziehung.
Arch. f. klin. Chir. **48**, 1894, p. 466-477.

17. — — *:* Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen.
Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. **17**, 1895, p. 65-142.

18. *Baschkirzew, N. J., & Petrow, N. N.:* Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **113**, 1912, p. 490-531.

19. *Bauer, Walter, & Marble, Alexander:* Studies on the Mode of Action of irradiated Ergosterol. III: The Effect of irradiated Ergosterol Administration on the Formation of Bone Trabeculae.
Journ. Clin. Invest. **11**, 1932, p. 37-45.

20. *Bell, Benjamin:* A System of Surgery. Vol. 6. Lond. 1788, p. 12.

21. *Bergmann, Ernst:* Zu der Frage der endostalen Callusbildung.
Arch. f. klin. Chir. **129**, 1924, p. 490-494.

22. *Bier, August:* Beobachtungen über Regeneration beim Menschen.
Dtsche. med. Wochenschr. **44**, 1918, p. 281-284.

23. — — *:* Besprechung des Vortrages des Herrn Martin: Experimentelle Erfahrungen über Pseudarthrosenbildung.
Münch. med. Wochenschr. **67** I, 1920, p. 222.

24. — — *:* Über Knochenregeneration, über Pseudarthrosen und über Knochentransplantate.
Arch. f. klin. Chir. **127**, 1923, p. 1-136.

25. — — *:* »Diskussionsbemerkung« ved 49. Tagung der Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie.
Arch. f. klin. Chir. **138**, 1925, p. 107.

26. *Billroth, Th., & Winiwarter, A. von:* Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. 16. Aufl.
Berl. 1906. p. 207-221.

27. *Bischat, Xavier:* Allgemeine Anatomie. Deutsch von Pfaff.
Bd. 2. Lpz. 1803.

28. **Bloch, C. E.:* Følgerne af Vitaminmangel i Barnets første Leveaar. Caries dentium og Vitaminer.
Hosp.tid. **74**, 1931, p. 265-282.

29. *Bloch, Oscar:* Chirurgien i kliniske Forelæsninger. Bd. 3 b. Kbh. 1912.

30. *Boeminghaus, H.:* Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit des Knochenwachstums und der Knochenregeneration. Dtsche, Zeitschr. f. Chir. **238**, 1933, p. 684-704.

31. *Bonome, A.:* Zur Histogenese der Knochenregeneration. Virchows Arch. **100**, 1885, p. 293-341.

32. *Bordenave, M.:* Essai sur le mécanisme de la nature dans la génération du cal, *i* M. Fougeroux: Mémoires sur les os. Paris 1760.

33. *Bors, Ernst:* Vigantol und Frakturheilung. Zentralbl. f. Chir. **54**, 1927, p. 3266-3269.

34. **Borst, M.:* Das pathologische Wachstum, *i* Pathologische Anatomie. Hrsg. von Ludwig Aschoff. Bd. 1. 7. Aufl. Jena 1928, p. 638, 651.

35. *Breschet, Gilbert:* Recherches historiques et expérimentales sur la formation du cal. Thèse de concours. Paris 1819.

36. *Brouwer, E.:* Über die chemische Zusammensetzung der skorbutischen Meerschweinchenknochen. Biochem. Zeitschr. **190**, 1927, p. 402-410.

37. **Browning, Ethel:* The Vitamins. (Monographs of the Pickett-Thomson Research Laboratory. Vol. 1.) Baltimore 1931.

38. *Bruns, Paul:* Die Lehre von den Knochenbrüchen. Deutsche Chirurgie. Bd. 27. Stuttg. 1886.

39. *Budd:* Scurvy, *i* Alexander Tweedie: Library of Medicine. Vol. 5. 1840, p. 84.

40. *Burckhardt, Hans:* Knochenregeneration.
Beitr. z. klin. Chir. **137**, 1926, p. 63-147.

41. — —*:* Versuche über chemische Beeinflussung der Knochenregeneration. (Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chir. 51. Tagung.)
Arch. f. klin. Chir. **148**, 1927, p. 155-156.

42. *Burrows, Montrose T.:* Studies to determine the Biological Significance of the Vitamins.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **22**, 1925, p. 241-245.

43. *Bürkle-de la Camp, H.:* Über das Verhalten der Knochenhaut beim Bruch des Röhrenknochens.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **203-204**, 1927, p. 391-412.

44. **Büsch, E.:* Ein Beitrag zur Frage der Knochenregeneration.
Arch. f. klin. Chir. **146**, 1927, p. 586-592.

45. *Böhler, Lorenz:* Technik der Knochenbruchbehandlung.
3. Aufl. Wien 1932.

46. *Böhmer, J. Benjamin:* De ossium Callo. Lpz. 1748, *i* Albertus von Haller: Disputationum anatomicarum Vol. 6. Göttingen 1751, p. 439.

47. *Callisen, Henrich:* Systema chirurgiae hoderniae. Pars 1, ord. 4.
Hauniae 1798.

48. *Camitz, Helge, Holmgren, Hjalmar, & Johansson, Harald:* Contribution à l'étude de la nature de la transplantation osseuse.
Acta chir. Scandinav. **75**, 1934, p. 1-67.

49. *Carrel, A.:* Tissue Culture and Cell Physiology.
Physiol. Reviews. **4**, 1924, p. 1-21.

50. *Chiariello, A. G.:* L'influenza dell'ergosterina irradiata sulle fratture.
Riforma med. **45**, 1929, p. 769-770.

51. *Clemmesen, Svend:* On Arrest of Growth and preserved Capacity for Growth in young Rats suffering from partial Vitamin B Deficiency.
Acta. path. et microbiol. Scandinav. **10**, 1933, p. 315-328.

52. *Cohn, Isidore,* & *Mann, Gustav:* The Repair of Fractures. Surg. Gynec. and Obst. **20**, 1915, p. 661-667.

53. *Collazo, J. A., Rubino P.,* & *Varela Fuentes, B.:* La regeneración ósea y la vitamina D (vigantol) en la evolución del callo de las fracturas experimentales. An. de Fac. de med. Montevideo. **15**, 1930, p. 58-74. [Arch. f. klin. Chir. **158**, 1930, p. 214-223.]

54. — — — — — — : Knochenbildung und Wachstumsstörungen bei der Hypervitaminose D. Ein Vergleich mit Rachitis und normalen Ratten. (Mitteilung an die biologische Gesellschaft von Montevideo. 14. XI. 1928.) Virchows Arch. **274**, 1930, p. 281-293.

55. *Cooper,* Sir *Astley:* A Series of Lectures of Modern Surgery. Lond. 1821, p. 392.

56. — — : The Lectures on the Principles and Practice of Surgery. Ed. by Fred. Tyrrell. Vol. 1. Lond. 1824, p. 135-137.

56a. — -- : The Principles and Practice of Surgery. Vol. 1. Lond. 1836, p. 74-75.

57. *Cooper, Samuel:* A Dictionary of Practical Surgery. Lond. 1809, p. 259.

58. *Cornil, V.,* & *Coudray, P.:* Du Cal.
Journal de l'anatomie et de la physiologie. **40**, 1904, p. 113-179.

59. **Cowan, John Francis:* Non-union after Fractures.
Ann. Surg. **88**, 1928, p. 749-771.

60. *Cruveilhier, Jean:* Essai sur l'anatomie pathologique en général. Vol. 1. Paris 1816, p. 46.

61. *Delkeskamp, Gustav:* Das Verhalten der Knochenarterien bei Knochenerkrankungen und Frakturen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen **10**, 1906-07, p. 219-224.

62. *Dieterich, Hans:* Die Histogenese des Callus. Arch. f. klin. Chir. **141**, 1926, p. 27-43.

63. *Downs, W. G., & Mac Keown, Ray M.:* Histology of Healing Fractures in Rats on Normal Diets. Arch. Surg. **25**, 1932, p. 94-107.

64. *Du Hamel du Monceau, Henri-Louis:* Sur la réunion des fractures des os. Histoire de l'Académie royale des sciences 1741. Paris 1744, p. 45-47.

65. — — — — *:* Sur le développement et la crue des os des animaux. Histoire de l'Académie royale des sciences 1741. Paris 1745, p. 354-370.

66. — — — — *:* Sur la formation des os et sur la réunion de leurs fractures. Histoire de l'Académie royale des sciences 1743. Paris 1746, p. 69-71.

67. *Dupuytren, G.:* Leçons orales de clinique chirurgicale. Tome 4. Paris 1834, p. 130. 2' éd. Tome 2. Paris 1839, p. 48-53.

68. *Erdheim, J.:* Rachitis und Epithelkörperchen. (Inaug.-Diss.) Wien 1913, p. 543-615. [Denkschr. d. K. Akad. d. Wiss., Wien **90**, 1914, p. 363-683.]

69. **Estes, William Laurence:* A Study of the Causes of delayed Union and Non-Union in Fractures of the long Bones. Ann. Surg. **71**, 1920, p. 40-46.

70. *Ferraris, C., & Lewi, M.:* Sulla rigenerazione dei nervi dopo il taglio e su quella dell'osso dopo la frattura in cavie trattate con grano devitaminizzato.
Gior. d. R. Accad. di med. di Torino **86** (Serie 4, Vol. 29), 1923, p. 270-272.

71. *Ferrero, V.:* L'azione delle ergosterini irradiate sulla evoluzione del callo di fratture.
Gior. d. R. Accad. di med. di Torino **91**, 1928, p. 282-289.

72. *Fischer, Albert:* Gewebezüchtung. 3 Ausg. München 1930, p. 335.

73. *Flourens, M. J. P.:* Théorie expérimentale de la formation des os. Paris 1847.

74. — — *:* Nouvelles expériences sur la formation du cal. Compt. rend. Acad. d. sc. **50**, 1860, p. 451-453.

75. *Fougeroux, M.:* Mémoires sur les os. Paris 1760.

76. *Frangenheim, Paul:* Dauererfolge der Osteoplastik im Thierversuch.
Arch. f. klin. Chir. **93**, 1910, p. 191-259.

77. *Freudenthal, Poul:* Experimental Rickets. (Disp.) Kbh. 1927.

78. **Fridericia, L. S.:* Nogle nyere experimentelle Undersøgelser over Ernæringens Indflydelse paa Væksten.
Bibl. f. Læger **109**, 1917, p. 113-128.

79. * — — : Rachitis og »Vitaminer«.
Bibl. f. Læger **112**, 1920, p. 196-204.

80. * — — *:* Efterskrift om Rachitis og Vitaminer.
Bibl. f. Læger **112**, 1920, p. 277.

81. *Fränkel, Robert:* Versuche über Wechselbeziehungen zwischen doppelseitigen Knochenbrüchen.
Arch. f. klin. Chir. **150**, 1928, p. 170-192.

82. *Fränkel, Robert:* Grundeigenschaften der allgemeinen Regenerationshormone (II. Beitrag zur Physiologie der allgemeinen Regenerationshormone.)
Arch. f. klin. Chir. **154**, 1929, p. 398-417.

83. *Fuyinami, Akira:* Ueber die Gewebsveränderungen bei der Heilung von Knochenfracturen.
Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. **29**, 1901, p. 432-485.

84. *Galenos:* Ars medica, *i* Opera omnia. Ed. C. G. Kühn.
Tom. 1. Lips. 1821, p. 387-388.

84a. — : Hippocratis de Articulis liber et Galeni in eum commentarii quatuor, *i* Opera omnia. Tom. 18, pars 1. Lips. 1829, p. 409-410.

84b. — : Hippocratis de Fracturis liber et Galeni in eum commentarius I, *i* Opera omnia. Tom. 18, pars 2. Lips. 1830, p. 397-401.

85. *Gjör:* Om Callusdannelsen.
Norsk Magazin for Lægevidenskaben **11**, 1857, p. 1-23, 65-95.

86. *Glisson, Francis:* De Rachitide sive Morbo puerili qui vulgo »the Rickets« dicitur. Lond. 1650.
2. ed. Lond. 1660.

87. *Grauer, Robert C.:* The Effect of Viosterol on the Periosteum in Experimental Fractures.
Arch. Surg. **25**, 1932, p. 1035-1054.

88. *Gudjónsson, Skúli: V.:* Xerophtalmia in Rats and »Periocular Reaction«.
Acta ophth. **8**, 1930, p. 184-205.

89. — — : Experiments on Vitamin A Deficiency in Rats and the Quantitative Determination of Vitamin A. (Disp.) Kbh. 1930.

90. — — : »Diet 4« for Breeding Rats for Work on Vitamin A.
The Biochem. Journ. **24** II, 1930, p. 1591-1594.

91. *Guérin, Jules:* Die Rachitis. Übers. v. Weber. Nordhausen 1847.

92. **Guggisberg, Hans:* Die Bedeutung der Vitamine für das Weib, *i* Biologie und Pathologie des Weibes. Hrsg. von J. Halban u. L. Seitz. Bd. 8, Abt. 3. Berlin 1929, p. 1769.

93. *Gurlt, E.:* Handbuch der Lehre von den Knochenbrüchen. Bd. 1-2. Berlin 1862.

94. *Gümbel, Theodor:* Beiträge zur Histologie des Kallus. Virchows Arch. **183**, 1906, p. 470-495.

95. *Hachenburg, Dankmar:* Zur Beeinflussung der Frakturheilung durch Vigantol.
Dtsche. med. Wochenschr. **58**, 1932, p. 1959-1960.

96. *Halasz, Georg V., & Marx, Joseph:* Ist die Callusbildung durch Zuführung von C-Vitamin beeinflussbar?
Arch. f. klin. Chir. **169**, 1932, p. 121-131.

97. *Haller, Albert von:* Deux mémoires sur la formation des os fondées sur des expériences. Lausanne 1758.

98. *Hammer:* Ueber die Aussichten der Vitaminbehandlung bei Knochenbrüchen. (Berlin. Gesellschaft für Chirurgie 11. V. 1931.)
Dtsche. med. Wochenschr. **57**, 1931, p. 1349.

99. *Hammick, Stephen Love:* Practical Remarks on Amputations, Fractures and Strictures of the Urethra. Lond. 1830, p. 118-120.

100. *Hansen, Fr. C. C.:* Om Udviklingen af Grundsubstanser i Bindevævet.
Hosp.tid. **42**, 1899, p. 1179-1185 og 1207-1214.
[Biolog. Selsk.s Forhandlinger 1900, p. 26-39.]

101. — — *:* Undersøgelser over Bindevævsgruppen. I: Den hyaline Bruskgrundsubstans. (Disp.) Kbh. 1900.

102. *Harris, H. A.:* The Growth of the long Bones in Childhood. Arch. Int. Med. **38**, 1926, p. 785-806.

103. — — *:* Cod-liver Oil and the Vitamins in Relation to Bone Growth and Rickets. Amer. Journ. of the Med. Sc. **181**, 1931, p. 453-479.

104. — — *:* Bone Growth in Health and Disease. Lond. 1933.

105. *Harris, Leslie J.:* The Mode of Action of Vitamin D. The Lancet **222**, 1932, p. 1031, 1104, 1383.

106. * — — *:* A Note on Vitamins in practical Experience. The British Med. Journ. 1933 II, p. 231-233.

107. — — *:* The Significance of Vitamins in practical Experience. The British Med. Journ. 1933 II, p. 367-373.

108. — — *, & Jnnes, J. R. M.:* The Mode of Action of Vitamin D. The Biochem. Journ. **25** I, 1931, p. 367-390.

109. *Havers, Clopton:* Osteologia nova, or Some new Observations of the Bones. Lond. 1729.

110. *Heide, Antonio de:* Experimenta circa sanguinis missionem. Observatio LV. Ed. nova. Amstelodami 1686, p. 123-126.

111. *Heine, Bernhardt:* Untersuchungen über die Knochenwiederbildung. Preisschrift 1837. [Refereres efter: Bernhardt Heines Versuche über Knochenregeneration, sein Leben und seine Zeit. Bearb. durch K. Vogeler, E. Redenz, H. Walter & B. Martin. Berlin 1926, p. 171-202.]

112. *Hellner, Hans:* Der Einfluss des Vigantols auf der Frakturcallus beim gesunden Versuchstier. Dtsche. Zeitschr. f Chir. **209**, 1928, p. 307-319.

113. *Hellner, Hans:* Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Phosphors auf das Knochengewebe. Arch. f. klin. Chir. **169**, 1932, p. 1-16.

114. *Herzog, F.:* Experimenteller Skorbut beim Meerschweinchen. Frankfurt. Zeitschr. f. Path. **26**, 1921, p. 50-79.

115. *Hess, A. F., Mc Cann, G. F., & Pappenheimer, A. M.:* The Failure of Rats to develop Rickets on a Diet deficient in Vitamine A. The Journ. of Biol. Chem. **47**, 1921, p. 395-409.

116. *Hesse, Erich:* Untersuchungen über Resorption des Kalkpräparates pro ossa. Klin. Wochenschr. **9**, 1930. p. 1358-1359.

117. *Heubner, O.:* Lehrbuch der Kinderheilkunde. Bd. 2. Lpz. 1903.

118. *Hey-Groves, E. V.:* Repair of Bone Injuries. The British Med. Journ. 1922 I., p. 440.

119. *Hilty, Ulrich:* Der innere Callus, seine Entstehung und Bedeutung. Zeitschr. f. rationelle Medicin. **3**, 1853, p. 189-198.

120. *Hippocrates:* Oeuvres complètes. Traduction nouvelle par É. Littré. Tome 1-10. Paris 1839-1861.

121. *Hirsch, S.:* Hungerosteopathie unter dem Einfluss von Alter und Geschlecht. Münch. med. Wochenschr. **67** II, 1920, p. 1087-1091.

122. *Holst, Axel, & Frölich, Theodor:* Experimental Studies relating to Ship-beri-beri and Scurvy. Journ. Hyg. **7**, 1907, p. 634-671.

123. *Howes, Edward L., & Lindsay, Merill K.:* The Breaking Strength of Healing Fractures. Journ. of Bone a. Joint Surg. **13**, 1931, p. 491-501.

124. *Howship, John:* Experiments and Observations on the Union of Fractured Bones.
Med.-chir. Trans. **9**, 1818, p. 143-180.

125. *Hufschmid:* »Aussprache« til Lorenz Michaelis: Über verzögerte Frakturheilung.
Beitr. z. klin. Chir. **153**, 1931, p. 159-160.

126. *Hunter, John:* Works. Ed. by J. F. Palmer. Vol. 1. Lond. 1835, p. 501.

127. *Häggqvist, Gösta:* Über Entwicklungs- und Auflösungsprozesse im Bindegewebe, Knorpel- und Knochengewebe.
Acta chir. Scandinav. **65**, 1929, p. 180-196.

128. — — : Lärobok i histologi och embryologi för tandläkarestuderande. Sthlm. 1934.

129. — — & *Broman, Ivar:* Lärobok i histologi. Sthlm. 1928.

130. *Höjer, J. Axel:* Studies in Scurvy. (Acta pædiatrica **3**, Suppl.). Uppsala 1924.

131. — — : Changes in the Heart through the Presence of Cod-liver Oil in the Food.
Acta pædiatrica **6**, 1926-1927, p. 180-190.

132. *Ishido, B.:* Ueber Beziehungen der Avitaminose zur Wundheilung.
Virchows Arch. **240**, 1923, p. 241-248.

133. *Israel, Arthur:* »Diskussionsbemerkung« ved 49. Tagung der Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie.
Arch. f. klin. Chir. **138**, 1925, p. 105-107.

134. — — : Avitaminose und Knochenbruchheilung. (Sitzungsbericht der 50. Tagung der Deutschen Gesellschaft f. Chirurgie.)
Arch. f. klin. Chir. **142**, 1926, p. 145-154.

135. *Israel, Arthur & Fränkel, Robert:* Versuche über den Einfluss der Avitaminose auf die Heilung von Knochenbrüchen.
Klin. Wochenschr. **5**, 1926, p. 94-97.

136. *Kamogawa, T.:* [Experimentelle Undersøgelser over Fracturhelingen. 3. Meddelelse: Om Indflydelsen af Brugen af Vitamin A og D paa Fracturhelingen. (Paa Japansk.)]
Nagasaki Igakkai Zassi **10**, 1932, p. 833-856.

137. *Kappis, Max:* Nachbehandlung nach Operationen III. (Erbrechen, Stuhlgang, Ernährung.) Repetitorium der praktischen Chirurgie.
Dtsche. med. Wochenschr. **53**, 1927, p. 1734-1736.

138. *Kapsammer, Georg:* Zur Frage der knorpeligen Callusbildung.
Virchows Arch. **152**, 1898, p. 157-162.

139. *Kassowitz. M.:* Die normale Ossifikation. Wien 1881.

140. — — *:* Die normale Ossifikation und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis. II: Rachitis. Wien 1882-85.

141. *Katerbau, Gerhardt:* Knochenschädigungen durch Vigantol.
Dtsche. med. Wochenschr. **57**, 1931, p. 2104-2105.

142. **Kaufmann, Eduard:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7.-8. Aufl. Bd. 1. Berl. u. Lpz. 1922, p. 842-849.

143. *Knoflach, G.:* Behandlung der Knochenbrüche mit bestrahltem Ergosterin.
Wiener klin. Wochenschr. **41**, 1928, p. 739-740.

144. *Koch, H.:* Über Knochenregeneration.
Arch. f. klin. Chir. **135**, 1925, p. 48-78.

145. *Korff, K. v.:* La regeneración de la fractura ósea, principalmente la histogénesis de los tejidos esquelécticos del callo (hueso y cartílago).
Revista médica latino-americana **14**, 1928, p. 3324-3349.

146. *Kornew, P. G.:* Transplantation und Knochenwachstum. Experimentelle Untersuchung.
Arch. f. klin. Chir. **154**, 1929, p. 499-564.

147. *Kreitmar, H., & Moll, Th.:* Hypervitaminose durch grosse Dosen Vitamin D.
Münch. med. Wochenschr. **75** I, 1928, p. 637—639; 1113.

148. *Krieger Lassen, H.:* The Influence of Butter Fat and Peanut Oil on the Growth and Fertility of Rats.
Acta path. et microbiol. Scandinav. **2**, 1934, p. 183-196.

149. *Kölliker, A.:* Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen. Lpz. 1873.

150. *Larrey, D. J.:* Notice sur la rupture du col du femur, suivie de quelques réflexions sur la formation du cal dans les fractures en général.
Journal complémentaire du Dict. des sciences médicales **8**, 1820, p. 97-119.

151. — — *:* Clinique chirurgicale. Tome 3. Paris 1829.

152. *Leadbetter, G. W.:* Periosteum.
Arch. Surg. **22**, 1931, p. 754-785.

153. *Leriche, R., & Policard, A.:* Les problèmes de la physiologie normale et pathologique de l'os. Paris 1926.

154. *Lewis, Kenneth M.:* Non-Effect of irradiated Ergosterol in the Treatment of Fractures.
Ann. Surg. **92**, 1930, p. 415-420.

155. *Lexer, Erich:* Blutige Vereinigung von Knochenbrüchen. Kriegschirurgische Mitteilungen aus dem Völkerkriege 1914-15. 9.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **133**, 1915, p. 170-229.

156. *Lexer, Erich:* Arthrodesenoperation und Regenerationsfragen. Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **162**, 1921, p. 1-12.

157. — — : Über die Entstehung von Pseudarthrosen nach Frakturen und nach Knochentransplantationen. Arch. f. klin. Chir.. **119**, 1922, p. 520-607.

158. — — : Über das normale und pathologische Ergehen der Knochentransplantate. Acta chir. Scandinav. **56**, 1923, p. 164-180.

159. — — : Allgemeines zur Behandlung von Knochenbrüchen. Münch. med. Wochenschr. **70**, 1923, p. 1024-1026.

160. — — : Die freien Transplantationen. II. Neue Deutsche Chirurgie Bd. 26 B, Stuttg. 1924.

161. — — : Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie. 18. Aufl. Bd. 2. Stuttg. 1929, p. 65-69.

162. — — , *Kuliga & Türck:* Untersuchungen über Knochenarterien mittelst Røntgenaufnahmen injizierter Knochen und ihre Bedeutung für einzelne pathologische Vorgänge am Knochensysteme. Berl. 1904.

163. *Lobmayer, G. von:* Die kriegschirurgische Bedeutung des Skorbuts. Kriegschirurgische Mitteilungen aus dem Völkerkriege 1914-1917. Nr. 78. Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **143**, 1918, p.371-384.

164. *Looser, E.:* Verhandlungen der Deutschen path. Gesellschaft. 13. Tagung, 1909, p. 64—65.

165. — — : Über Spätrachitis und Osteomalacie. Klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen. Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **152**, 1920, p.210-357.

166. *Lorin-Epstein, M. J.:* Über einige allgemeine Faktoren der Wiederherstellungsprozesse und ihre Bedeutung für die chirurgische Pathologie.
Arch. f. klin. Chir. **144**, 1927, p. 632-666.

167. *Lovén, Christian:* Studier och undersökninger över benvävnaden. (Akad. Avhandl.) Sthlm. 1863.

168. *Läwen, A.:* Zur Histologie des frei transplantirten periostgedeckten Knochens beim Menschen.
Arch. f. klin. Chir. **90**, 1909, p. 469-495.

169. *Maas, Hermann:* Ueber das Wachstum und die Regeneration der Röhrenknochen mit besonderer Berücksichtigung der Callusbildung.
Arch. f. klin. Chir. **20**, 1877, p. 708-770.

170. *Mac Collum, E. V.:* The Dietetic Management of Non-Union Fractures.
Reprinted from Archives of Therapeutics. Issued February 1926.

171. — *, Simmonds, N., Shipley, P. G., & Park, E. A.:* The Production of Rickets by means of a Diet faulty in only two Respects.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **18**, 1921, p. 277-280.

172. — — — — — *:* The Production of Rachitis and similar Diseases in the Rat by Deficient Diets.
The Journ. of Biol. Chem. **45**, 1921, p. 333-341.

173. — — — — — *:* The Production of Rickets by Diets low in Phosphorus and Fat-soluble A.
The Journ. of Biol. Chem. **47**, 1921, p.507-527.

174. — — — — — *:* Is there a Substance other than Fat-soluble A associated with certain Fats which plays an important Rôle in Bone Development.
The Journ. of Biol. Chem. **50**, 1922, p. 5-31.

175. *Mac Collum, E. V., Simmonds, N., Shipley, P. G., & Park, E. A.:* The Effect of Starvation of the Healing of Rickets.
Bull. Johns Hopkins Hosp. **33**, 1922, p. 31-33.

176. — *, Simmonds, N., Becker, J. E. & Shipley, P. G.:* An Experimental Demonstration of the Existence of a Vitamin which promotes Calcium Deposition.
The Journ. of Biol. Chem. **53**, 1922, p.293-312.

177. * — *& Simmonds, N.:* The newer Knowledge of Nutrition. New York 1925.

178. *Macdonald, A. H.:* De necrosi ac callo. Edinb. 1799.

179. *Mac Ewen, William:* The Growth of Bone. Glasgow 1912.

180. *Mac Keown, R. M., Lindsay, M. K., Harvey, S. C., & Howes, E. L.:* The Breaking Strength of Healing Fractured Fibulae of Rats. II: Observations on a Standard Diet.
Arch. Surg. **24**, 1932, p. 458-491.
[Journ. Amer. Med. Assoc. **98**, 1932, p. 1886.]

181. — — *, Lindsay, M. K., Harvey, S. C. & Lumsden, R. W.:* The Breaking Strength of Healing Fractured Fibulae of Rats. V: Observations on a low Calcium Diet.
Arch. Surg. **25**, 1932, p. 1011-1034.

182. *Mac Williams, Clarence:* A Discussion of Bone Transplantation and the Use of a Rib as a Graft.
Ann. Surg. **56**, 1912, p. 377-395.

183. *Malgaigne, Joseph-François:* Sur la théorie du Cal.
La Lancette Française. Gazette des Hôpitaux civils et militaires **3**, 1830, p. 238-239.

184. — — — *:* Manuel de médecine opératoire. 5. éd. Paris 1849.

185. *Marchand, F.:* Der Process der Wundheilung.
Deutsche Chirurgie Bd. 16, Stuttg. 1901, p. 599.

186. *Marrigues, A.:* Diss. physiol. et chirurg. sur la formation du cal dans les fractures. Paris 1783.
[Citeres efter den tyske Oversættelse *i* Bonn, A., & Marrigues, A.: Abhandlung über die Natur und Erzeugung des Callus. Lpz. 1786, p. 168.]

187. *Martin, B.:* Ueber experimentelle Pseudarthrosenbildung und die Bedeutung von Periost und Mark.
Arch. f. klin. Chir. **114**, 1920, p. 664-722.

188. — — *:* Experimentelle Erfahrungen über Pseudarthrosenbildung.
Münch. med. Wochenschr. **67** I, 1920, p. 196-197.

189. — — *:* Ueber Regeneration der Röhrenknochen.
Arch. f. klin. Chir. **113**, 1920, p. 1-42.

190. — — *:* Zur Knochenregeneration aus dem Periost.
Arch. f. klin. Chir. **120**, 1922, p. 744-750.

191. — — *:* Bruchhyperämie und Callusbildung.
Arch. f. klin. Chir. **130**, 1924, p. 62-67.

192. *Marx, József:* [Bestraalede Ergosterinpræparaters Indflydelse paa Callus. (Paa Ungarsk).]
Orvosképzés **19**, Bakay-Sonderh., 1929, p. 223-228.

193. — — *:* L'azione dei preparati di ergosterina irradiata sulla formazione del callo osseo.
Rinasc. med. 1930, p. 138-140.

194. *Matti, Hermann:* Die Knochenbrüche und ihre Behandlung. 2. Aufl. Berl. 1931.

195. — — *:* Über freie Transplantation von Knochenspongiosa.
Arch. f. klin. Chir. **168**, 1932, p. 236-258.

196. *Mayer, Leo & Wehner, Ernst:* Neue Versuche zur Frage der Bedeutung der einzelnen Komponenten des Knochengewebes bei der Regeneration und Transplantation von Knochen.
Arch. f. klin. Chir. **103**, 1914, p. 732-762.

197. *Mead, Rich.:* Medical Works. Lond. 1762, p. 442.

198. *Meckel, J. Fr.:* Handbuch der pathologischen Anatomie. Bd. 2, Teil 2. Lpz. 1818.

199. *Medical Research Council: Vitamins. Special Report Series, No. 167. Lond. 1932.

200. *Mellanby, E.:* An Experimental Investigation on Rickets.
The Lancet 1919 I, p. 407-412.

201. *Moore, W. J.:* On Ununited Fracture.
The British Med. Journ. 1859, p. 443.

202. *Morel, A., Mouriquand,G. , Michel, P. & Thévenon, L.:* Sur l'absence de troubles électifs du métabolisme du calcium osseux dans le scorbut expérimental.
Compt. rend. Soc. de biol. **85**, 1921, p.469-470.

203. *Morelle, J.:* Étude radiographique de l'influence de l'ergosterol irradié sur la reconsolidation de fractures expérimentales.
Revue belge sc. méd. **2**, 1930, p. 226-228.
[Ann. Soc. sc. de Bruxelles (Sér. C.) **49**, 1930, p. 203-205.]

204. — — *:* Influence des doses d'Ergosterol irradié sur la consolidation du cal des fractures. (Institut de Cancer de l'Université de Louvain.)
Compt. rend. Soc. de biol. **108**, 1931, p.803-804.

205. — — *:* Influence de la Vitamine D sur la consolidation des fractures expérimentales.
Revue belge sc. méd. **5**, 1933, p. 481-530.

206. *Moritsch, P. & Krammer, E.:* Über den Einfluss eines kalk- und phospor-hältigen Vitaminpräparates (Vitophos) auf die Callusbildung.
Wiener med. Wochenschr. **79**, 1929, p. 1454-1456.

207. *Mouriquand, G. & Michel, P.:* De l'action de certains aliments gras sur le métabolisme osseux. Adjuvants et antagonistes de la substance antiscorbutique.
Compt. rend. Soc. de biol. **86**, 1922, p. 1170-1172.

208. — — — — & *Sanyas, R.:* Huile de foie de morue et lésions du type scorbutique.
Lyon méd. **132**, 1923, p. 360-362.

209. *Mouzon, J.:* Existe-t-il des moyens médicaux pour hâter la consolidation des fractures?
La Presse méd. 1928, p. 1063-1065.

210. *Murphy, John B.:* Osteoplasty.
Surg. Gynec. and Obst. **16**, 1913, p. 493-536.

211. *Müller, Heinrich:* Ueber die Entwickelung der Knochensubstanz nebst Bemerkungen über den Bau rachitischer Knochen.
Zeitschr. f. wissensch. Zool. **9**, 1858, p. 147-231.

212. *Müller, Walther:* Die normale und pathologische Physiologie des Knochens. Lpz. 1924.

213. *Møllgaard, Holger:* Nogle Bemærkninger om Forholdet mellem Virkningen af Vitamin A og D og Fødens Indhold af Kalksalte og Fosfater.
Ugeskr. f. Læger **96**, 1934, p. 565-570.

214. *Nageotte, J.:* Réflexions sur quelques causes d'erreur dans l'examen histologique des greffes osseuses.
Compt. rend. Soc. de biol. **84**, 1921, p.828-830.

215. **Norris, G. W.:* On the Occurrence of Non-Union after Fractures; its Causes and Treatment.
Amer. Journ. of the Med. Sc. **3**, 1842, p. 13-67.

216. *Nutter, I. Appleton:* On Delayed Union and Non-Union of Fractures.
Journ. of Bone a. Joint Surg. **20**, 1922, p. 104-128.

217. *Ollier, L.:* Recherches expérimentales sur les greffes osseuses.
Journ. de la physiol. **3**, 1860, p. 88-108.

218. — — *:* Traité expérimental et clinique de la régénération des os, et de la production artificielle du tissu osseux. Tome 1-2. Paris 1867.

219. *Orell, Svante:* Studien über Knochenimplantation und Knochenneubildung.
Acta chir. Scandinav. **74**, Suppl. 31, 1934.

220. *Osborne, T. B.,* & *Mendel, L. B.:* The Suppretion of Growth and the Capacity to grow.
The Journ. of Biol. Chem. **18**, 1914, p. 95-106.

221. — — — — *:* The Resumption of Growth after long continued Failure to grow.
The Journ. of Biol. Chem. **23**, 1915, p.439-454.

222. *Otsuki, Kikuo:* Experimentelle Studie über den Einfluss des gelben Phosphors auf die Knochenregeneration und auf den endochondralen Ossifikationsprozess an der Epiphysenfuge.
Jap. Journ. of Med. Sc. Tr. **4**, Pharmacology I, 1927, p. 75-119.

223. *Page, Max,* & *Perkins, G.:* The Technique of Bone Grafting.
The British Med. Journ. 1922 I, p. 602-603.

224. *Parino, Adriano:* La rigenerazione de tessuto osseo nell' avitaminosi.
Arch. di fisiol. **24**, 1926, p. 565-580.

225. *Partsch, Fritz:* Studien zur Knochenregeneration.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **187**, 1924, p.145-215.

226. *Petersen, Henry A.:* An experimental Study of ununited Fractures with especial Reference to the inorganic bone-forming Elements in the Blood-Serum.
Bull. Johns Hopkins Hosp. **35**, 1924, p. 378-381.

227. — — *:* A clinical Study of ununited Fractures with special Reference to the inorganic bone-forming Elements in the Blood-Serum.
Journ. of Bone a. Joint Surg. **22**, 1924, p. 885-901.

228. *Petit, Jean-Louis:* Traité des maladies des os. Tome 2.
Paris 1723. — Nouvelle édition revue, corrigée et augmentée. Tome 2. Paris 1741.

229. *Petrow, N. N.:* Zur Frage nach der Quelle der Regeneration bei Knochenüberpflanzung.
Arch. f. klin. Chir. **105**, 1914, p. 915-923.

230. *Pfab, Bruno:* Über Frakturheilung.
Arch. f. orthop. u. Unfall-chir. **25**, 1927, p. 125-132.

231. *Pfannenstiel, W.:* »Aussprache« til Vogts »Demonstration zur Vigantolwirkung.«
Med. Klin. **23** II, 1927, p. 1913.

232. — — *:* Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten Ergosterins im Tierversuch.
Münch. med. Wochenschr. **75** I, 1928, p. 1113-1114.

233. *Pincussen, L., & Neumann, B.:* Über Beziehungen der Knochenbruchheilung zu chemischen Veränderungen im Blute und ihre Beeinflussung durch Calcium-Vitaminbehandlung.
Arch. f. klin. Chir. **165**, 1931, p. 483-494.

234. *Pommer, Gustav:* Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis. Lpz. 1885.

235. *Rabl, Carl R. H.:* Zum Problem der Verkalkung.
Virchows Arch. **245**, 1923, p. 542-563.

236. —- — *:* Zur Phosphorbehandlung in der Chirurgie. (Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. 52. Tagung).
Arch. f. klin. Chir. **152**, 1928, p. 126-128.

237. *Rallo, A.:* Influenza delle sottrazione di sangue sul processo di guarignio delle fratture.
Riforma med. **45**, 1929, p. 1345-1357.

238. *Recklinghausen, Friedrich von:* Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie. Jena 1910.

239. *Rehn, Eduard:* Fraktur und Muskel.
Arch. f. klin. Chir. **127**, 1923, p. 640-666.

240. *Rigal, A.*, & *Vignal, W.:* Recherches expérimentales sur la formation du cal et sur les modifications des tissus dans les pseudarthroses.
Archives de physiologie **13**, (2. ser. Tome 8), 1881, p. 419-458.

241. *Ringsted, Axel:* Histological Investigations on the Causes of Sterility in Albino Rats kept on a normal Butter Diet.
Acta path. et microbiol. Scandinav. **11**, 1934, p. 197-213.

242. *Robin, Ch.:* Sur l'existence de deux espèces nouvelles d'éléments anatomiques qui se trouvent dans le canal médullaire des os.
Gaz. méd. de Paris **19** (3. série 4), 1849, p. 992-993.

243. *Roederer, M.:* Activation de la consolidation des fractures par l'emploi de l'huile irradiée.
Bull. et mém. soc. de méd. de Paris **3**, 1929, p. 72-73.

244. *Roegholt, M. N.:* De invloed de ABCD Vitamins en van de Elementen Ca en P op de Genezung van Benbreuken.
Nederl. tijdschr. v. Geneesk. **74**, 1930, p. 1028-1046.
[Arch. f. klin. Chir. **168**, 1932, p. 783-805.]

245. *Rohde, Carl:* Über den Ablauf der Regenerationsvorgänge am Röhrenknochen bei erhaltener und geschädigter Gefässversorgung, zugleich ein Beitrag über Herkunft und Erstehungsbedingungen des Bindegewebes nach Knochenverletzungen.
Arch. f. klin. Chir. **123**, 1923, p. 536-607.

246. *Roi, G.:* L'azione dell'ergosterina irradiata nella riparazione delle fratture.
Riforma med. **45**, 1929, p. 1551-1552.

247. **Romeis, B.:* Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München und Berl. 1932.

248. *Roux, W.:* Anpassungslehre, Histomechanik und Histochemie.
Virchows Arch. **209**, 1912, p. 168-209.

249. *Sacchetto, Italo:* Influenza dell 'avitaminosi sul decorsa della guarignio delle fratture.
Arch. ital. di chir. **8**, 1923, p. 452-471.

250. *Scarpa, Antonio:* Mémoires de physiologie et de chirurgie pratiques. Paris 1804.

251. *Schilowzew, S. P.:* Der Einfluss der Avitaminose auf die Heilung von Knochenbrüchen.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **209**, 1928, p. 320-325.

252. — — *:* Vestnik. khir. **18**, 1929, p. 189-200 (No. 52).
[Har ikke været mig tilgængelig.]

253. — — *:* Ein weiterer Beitrag über Avitaminosenforschung (»B«- und »D«-Vitamin) in Bezug auf die Knochenregeneration.
Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **41**, 1928-1930, p. 531-535.

254. *Schjerning, Otto von:* Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914-1918. Lpz. 1922, p. 177-178.

255. **Schmidt, M. B.:* Der Bewegungsapparat, *i* Pathologische Anatomie. Hrsg. von Ludwig Aschoff. Bd. 2. Jena 1928, p. 220-224.

256. — — *:* Rachitis und Osteomalazie, *i* Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie. Hrsg. von F. Henke und O. Lubarsch. Bd. 9, I. Berl. 1929.

257. *Schmidtmann, M.:* Die durch Vigantol im Tierexperiment erzeugbaren Knochenveränderungen. Virchows Arch. **280**, 1931, p. 1-17.

258. *Schmorl, G.:* Über Rachitis tarda. Dtsches. Arch. f. klin. Med. **85**, 1906, p. 170-210.

259. — — *:* Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. **4**, 1909, p. 403-454.

260. *Schneider, Erich:* Zur Biologie der Frakturheilung. Arch. f. klin. Chir. **144**, 1927, p. 689-696.

261. *Schoedel, J., & Nauwerck, C.:* Untersuchungen über die Möller-Barlowsche Krankheit. Jena 1900.

262. *Schotte, Max:* Die therapeutische Beeinflussung der Knochenregeneration. Dtsche. med. Wochenschr. **57**, 1931, p.849-851.

263. **Schultzer, Poul:* Lyset og experimentel Rachitis. (Disp) Kbh. 1927.

264. — — *:* Studien über Phosphor- und Calciumstoffwechsel bei mangelhaften Kostformen. III: Ver-

änderung des Phosphor- oder Calciumgehalts der Kost.
Biochem. Zeitschr. **188**, 1927, p. 435-447.

265. *Schultzer, Poul:* Om Existensen af D-Vitamin.
Nord. med. Tidsskr. **6**, 1933, p. 1522-1524.

266. — — *:* De rachitiske Forandringer hos Rotteunger under den kurative og præventive D-Vitaminbestemmelse.
Hosp. tid. **76**, 1933, p. 229-240.

267. *Schönbauer, Leopold:* Experimentelle Untersuchungen über die Beziehung der akuten Anämie und der Milzexstirpation zur Callusbildung.
Arch. f. klin. Chir. **123**, 1923, p. 510-515.

268. *Sédillot, Ch.:* [Société Impériale de Chirurgie. Séance 2, Janvier.]
Gaz. d. Hôp. **8**, 1867, p. 31.

269. *Seeliger:* Spaltbildungen in den Knochen und schleichende Frakturen bei den sogenannten Hungerknochenerkrankungen.
Arch. f. klin. Chir. **122**, 1923, p. 588-602.

270. *Shelling, D. H.:* Effect of Diet and Viosterol on Calcium Deposition in the Callus of Parathyreodectomized Rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **28**, 1930, p. 306-307.

271. **Sherman, H. C., & Smith, S. L.:* The Vitamins. New York 1931.

272. *Shinya:* [Om Knogletransplantation ved experimentel Scorbut. (Paa Japansk.)]
Osaka Igaku Kwai Zasshi **22**, 6, 1922.

273. *Shipley, P. G., MacCollum, E. V., & Simmonds, N.:* Lesions in the Bones of Rats suffering from uncomplicated Beri-Beri.
The Journ. of Biol. Chem. **49**, 1921, p.399-410.

274. *Shipley, P. G., Park, E. A., Mac Collum, E. V., Simmonds, N, & Parsons, H. T.:* The Effect of Cod-liver Oil administered to Rats with Experimental Rickets.
The Journ. of Biol Chem. **45**, 1921, p.343-348.

275. — — , *Park, E. A., Mac Collum, E. V., & Simmonds, N.:* An experimental Study of the Existence of a Vitamin which promotes Calcium Deposition.
Bull. Johns Hopkins Hosp. **32**, 1921, p.160-166.

276. *Simon, W. V.:* Über Hungererkrankungen des Skelettsystems. Münch. med. Wochenschr. **66**, 1919, p. 799 -804.

277. — — *:* Zur Frage der Spontanfrakturen bei den Hungerosteopathien der Adolescenten.
Arch. f. orthop. u. Unfall-chir. **17**, 1920, p. 364-378.

278. — — *:* Zur Differentialdiagnose der spontanfrakturähnlichen Spaltbildungen in den Knochen bei den sogenannten Hungerosteopathien.
Arch. f. orthop. u. Unfall-chir. **18**, 1920, p. 111-119.

279. *Stepp, W., & Kühnau, J.:* Vitamine.
Neue Deutsche Klinik **11**, Ergänzungsbd. 1, 1933, p. 41-96.

280. *Strelzoff, Z. J.:* Über die Histogenese der Knochen.
Unters. a. d. path. Inst. zu Zürich **1**. Lpz. 1873.

281. *Swart, Howard A.:* The Effect of Irradiated Ergosterol on the Healing of experimentally produced Fractures in Animals.
Journ. of Bone a. Joint Surg. **12**, 1920, p. 360-368.

282. *Syme, James:* On the Power of the Periosteum to form new Bone. Contribution to the Pathology and Practice of Surgery. Edinb. 1842.

283. *Tammann, H.:* Morphologische und chemische Untersuchungen über die Vitasterinschädigung.
Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **42**, 1930, p. 125-142.

284. — — *:* Über die Vitasterinschädigung der Frakturheilung.
Arch. f. klin. Chir. **165**, 1931, p. 473-482.

285. *Textor, Kajetan:* Über die Wiedererzeugung an Knochen nach Resektionen beim Menschen. Würzb. 1842.

286. **Tisdall, Frederik F. & Harris, Robert I.:* Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients with Fractures.
Journ. Amer. Med. Assoc. **79**, 1922, p.884-887.

287. *Tozer, Francis B.:* The Effect on the Guinea-Pig of Deprivation of Vitamin A and the Antiscorbutic Factor.
Journ. of Path. a. Bact. **24**, 1921, p. 306-325.

288. *Troja, Michaele:* De novorum ossium regeneratione experimenta. Paris 1775.

289. *van Swieten, Gerardi:* Commentaria in Boerhaave: Aphorismos de cognoscendis et curandis morbis. Tom. 1. Hildburghusae 1744, p. 560-566 (§ 343).

290. *Vara Lopez, Raphael:* Experimentelle Untersuchung über die Beeinflussung der Frakturheilung durch Vigantol.
Dtsche. Zeitschr. f. Chir. **212**, 1928, p.101-105.

291. *Villermée, L. R.:* Ossification du cal.
Dict. des sciences médicales. Tome 38, Paris 1819, p. 416-438.

292. *Virchow, Rudolph:* Das normale Knochenwachsthum und die rachitische Störung desselben.
Virchows Arch. **5**, 1853, p. 409-507.

293. — — *:* Die Cellularpathologie. 2. Ausg. Berl. 1859.

294. *Voetsch, Aug.:* Über die Heilung von Knochenbrüchen per primam intentionem. Heidelb. 1847.

295. *Walter, Richard:* A Voyage round the World in the Years 1740-1744 by George Anson, Esq., now Lord Anson.
5. ed. Lond. 1749, p. 6-7, 100-102.

296. *Watanabe, T.:* Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Avitaminose auf die Heilung von Knochenfrakturen.
Virchows Arch. **251**, 1924, p. 281-296.

297. *Wehner, Ernst:* Versuche über Frakturheilung am frei transplantierten Diaphysenknochen.
Arch. f. klin. Chir. **113**, 1920, p. 932-956.

298. — — *:* Experimentelle Studie über die Knochencallusentwicklung unter dem Einflusse des funktionellen Reizes ohne und mit besonderer Schädigung von Periost und Knochenmark.
Beitr. z. klin. Chir. **123**, 1921, p. 541-583.

299. *Weidenreich, Franz:* Knochenstudien.
Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **69**, 1923, p. 382-466, 558-597.

300. *Weinmann, J.:* Experimentelle Untersuchung über die Wirkung grosser Dosen Vigantol auf Knochen und Zähne.
Klin. Wochenschr. **8**, 1929, p. 841-842.

301. *Westin, Gösta:* Abbau und Aufbau von Hartsubstanzen im Organum dentale beim skorbutischen und normalen Meerschweinchen.
Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1926, p. 48-63.

302. — — *:* Über Zahnveränderungen in Fällen von Skorbut bei Homo. I-II. (Disp.) Sthlm. 1931.

303. — — *:* Tändernas histopatologi under särskild hänsyn till hypovitaminotiske förändringar, *i* En socialhygienisk undersökning i Västerbottens och Norrbottens Län. Del 3: Tandbestånd och tandsjukdomar i Övre Norrland. Lund 1934.

304. *Westin, Gösta & Höjer, J. Axel:* Jaws and Teeth in Scorbutic Guinea-Pigs.
Dental Cosmos **67**, 1925, p. 1-24.

305. *Willich, C. Th.:* Experimentelles über Knochenregeneration und Pseudarthrosenbildung.
Arch. f. klin. Chir. **129**, 1924, p. 203-251.

306. *Wilton, Åke:* Die Veränderung der Bindegewebssubstanzen bei C-Hypovitaminose und Senilität.
Acta path. et microbiol. Scandinav. **3**, 1931, p. 258-313.

307. * — — *:* Versuche einer Deutung der Pathogenese der Skelettveränderungen bei Chondrodystrophia foetalis (Kaufmann).
(Acta path. et microbiol. Scandinav. Suppl. **15**). (Disp.) Sthlm. 1933.

308. — — *:* Changes in the Ossification Centres of the Ribs in a Case of Human Hyper-D-vitaminosis.
Acta path. et microbiol. Scandinav. Suppl. **16**, 1933, p. 586-598.

309. *Wjereszinski, A. O.:* Vergleichende Untersuchungen über Explantation und Transplantation von Knochen, Periost und Endost.
Virchows Arch. **251**, 1924, p. 268-280.

310. *Wolbach, S., Burt & Howe, Percy R.:* The Effect of the Scorbutic State upon the Production and Maintenance of Intercellular Substances.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **22**, 1925, p. 400—402.

311. — — — — *:* Intercellular Substances in Experimental Scorbutus.
Arch. of Path. a. Lab. Med. **1**, 1926, p. 1-24.

312. *Wolff, Julius:* Ueber die Theorie des Knochenschwundes durch vermehrten Druck und der Knochenanbildung durch Druckentlastung.
Arch. f. klin. Chir. **42**, 1891, p. 302-324.

313. *Wolff, Julius:* Das Gesetz der Transformation der Knochen. Berl. 1892.

314. *Zondek, M.:* Zur Transformation des Knochencallus. Experimentelle Untersuchungen und ihre klinische Bedeutung. Berl. 1910.